

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171865

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
C 0 7 D 215/42		C 0 7 D 215/42
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445
31/47	A B N	31/47 A B N
31/495	A C B	31/495 A C B
31/505	A E D	31/505 A E D
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 72 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願平9-334675

(22) 出願日 平成9年(1997)12月4日

(71) 出願人 000006725

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 黒板 孝信

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社創薬第二研究所内

(72) 発明者 坊ヶ内 昌宏

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社創薬第二研究所内

(72) 発明者 藤尾 雅和

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社創薬第二研究所内

(74) 代理人 弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合ヘテロ環化合物

(57) 【要約】

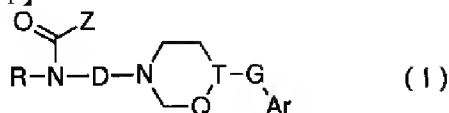
【課題】 強力な5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほかに末梢循環改善作用を併せ持ち、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患などの治療薬として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドなどの縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が上記目的に合致する化合物であることが見出された。

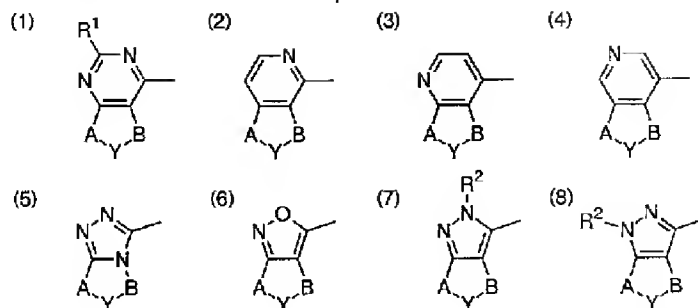
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



\*



$R^1$  は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。 $R^2$  は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub> もしくはN- $R^4$  ( $R^4$  は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示す。Bは任意の位置に置換基 $R^3a$  ( $R^3a$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示す。Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示す。またRが式(7)または(8)であって、かつ $R^2$  が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示す。Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。】により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項2】 一般式(1)において、Rは式(1)、

\* [式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。

【化2】

(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

$R^1$  は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

$R^2$  は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub> もしくはN- $R^4$  ( $R^4$  は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示し、

Bは任意の位置に置換基 $R^3a$  ( $R^3a$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH<sub>2</sub>-Nまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつ $R^2$  が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す

場合、Gは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、

Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項3】 一般式(1)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

R<sup>1</sup>は水素またはアルキルを示し、

R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基R<sup>3a</sup> (R<sup>3a</sup>は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH<sub>2</sub>-Nまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR<sup>2</sup>が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項4】 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

R<sup>1</sup>は水素またはアルキルを示し、

R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基R<sup>3a</sup> (R<sup>3a</sup>は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつR<sup>2</sup>が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、

10 Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、

R<sup>1</sup>は水素を示し、

R<sup>2</sup>はメチルを示し、

Aはエチレンを示し、

20 Yは存在せず、

Bはエチレンを示し、

Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH<sub>2</sub>-NまたはCH<sub>2</sub>-CHを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、

Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

30 【請求項6】 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド、

4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、

40 4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、および

50

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項7】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

【請求項8】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医

【請求項9】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬。

【請求項10】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる血小板凝集抑制剤。

【発明の詳細な説明】

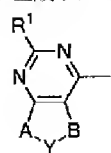
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は強力な5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患の治療薬として有用な新規縮合ヘテロ環化合物に関する。

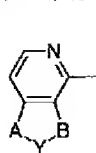
【0002】

【従来の技術】セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン;以下、5-HTと称する)はコラーゲン、エピネフリンやアデノシン二リン酸による血小板凝集を著しく増強する。セロトニン2(以下、5-HT<sub>2</sub>と称する)受容体は血小板凝集のほか、赤血球変形能、血管収縮、血管透過性の亢進に関与する。慢性動脈閉塞では、5-HT感受性の高い側副血行が発達するため、5-HT<sub>2</sub>受容体を抑制すると、全身の血管の拡張よりも障害局所の血管の拡張を起こして末梢循環を改善する。したがって、5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬の探索が行われ、たとえば特公昭63-13427号には血小板凝集阻害作用を有し、血栓症の予防治療に用いられる(3-アミノプロポキシ)ビベンジル誘導体が開示されている。また、5-HT<sub>2</sub>受容体に対する選択的な塩酸サルボグレラートは\*

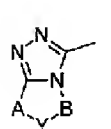
(1)



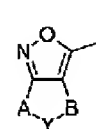
(2)



(5)



(6)



\*片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛に有効であることが報告されている。しかし、その血小板凝集抑制作用、血管収縮の抑制作用は必ずしも十分に満足できるものではなく、さらに優れた活性を有する化合物が望まれている。また、特公平7-45496号には不安、うつ病、禁断症候群、認識障害、高血圧症に有効であるアリール(またはヘテロアリール)ピペラジニルアルキルアゾール誘導体が開示されているが、アミド結合を有する化合物は示されていない。特開平7-242629号には5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する置換環状アミン化合物が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せもつ新規化合物を提供することにある。

【0004】

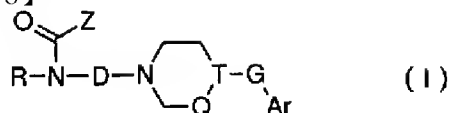
【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される新規縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体またはその医薬上許容しうる塩が、強力な5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つことを見出した。したがって、本発明化合物は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患に有用となりうる。すなわち、本発明は、以下の通りである。

1. 一般式(I)

【0005】

30

【化3】

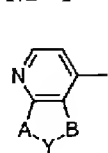


〔式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。〕

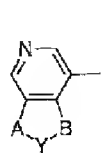
【0006】

【化4】

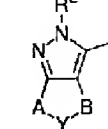
(3)



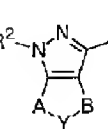
(4)



(7)



(8)



R<sup>1</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたは

ヘテロアリールを示す。R<sup>2</sup> は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェ

ニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>もしくはN-R<sup>4</sup> ( $R^4$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示す。Bは任意の位置に置換基 $R^3a$  ( $R^3a$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示す。Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示す。またRが式(7)または(8)であって、かつR<sup>2</sup>が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示す。Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。〕により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0007】2. 一般式(I)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>もしくはN-R<sup>4</sup> ( $R^4$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示し、Bは任意の位置に置換基 $R^3a$  ( $R^3a$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8個を有

する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH<sub>2</sub>-Nまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR<sup>2</sup>が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0008】3. 一般式(I)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R<sup>1</sup>は水素またはアルキルを示し、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在せず、Bは任意の位置に置換基 $R^3a$  ( $R^3a$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、メチレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH<sub>2</sub>-Nまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR<sup>2</sup>が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0009】4. 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R<sup>1</sup>は水素またはアルキルを示し、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在せず、Bは任意の位置に置換基 $R^3a$  ( $R^3a$ は水素またはアルキルを示

す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはCH、CH<sub>2</sub>-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつR<sup>2</sup>が水素を示し、なおかつQ-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0010】5. 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、R<sup>1</sup>は水素を示し、R<sup>2</sup>はメチルを示し、Aはエチレンを示し、Yは存在せず、Bはエチレンを示し、Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはCH<sub>2</sub>-NまたはCH<sub>2</sub>-CHを示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0011】6. (2) 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド、(51) 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(65) 4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(79) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(80) N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、および(116) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる上記1記載の縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【0012】7. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

8. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

9. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬。

10. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる血小板凝集抑制剤。

#### 【0013】

- 10 【発明の実施の形態】上記一般式(I)における各基の具体例は次の通りである。R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup>におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1~18のアルキルを示し、炭素数1~4個のアルキルが好ましい。R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Zにおける置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールとは、(1)フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2)メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1~4のアルキル、(3)メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1~4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4)フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1~4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8)ニトロなどの置換基を1つ以上有することのできるフェニル、チエニル、フリル、ピリジルなどを指す。R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>におけるアシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどから選ばれる炭素数1~4のアルキル、炭素数3~8のシクロアルキル、R<sup>1</sup>における置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールにおいて挙げたような置換基を1つ以上有してもよいフェニル、チエニル、ピリジルなどのアリールもしくはヘテロアリールとカルボニルから構成される基を示す。

【0014】R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>におけるアリールアルキルとは炭素数1~4のアルキルとフェニルから構成され、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどを示す。Aにおける任意の位置に置換基R<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、式

- 50 CH(R<sup>3</sup>)、

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、  
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、  
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、  
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、

などで表されるアルキレンが挙げられる。 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^3\text{a}$ におけるアルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシをあげることができる。ジアルキルアミノとはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノをあげることができる。 $\text{R}^4$ におけるアリールとはフェニル、ナフチルを、ヘテロアリールとはチエニル、フリル、ピリジルなどを挙げることができる。Bにおける任意の位置に置換基 $\text{R}^3\text{a}$  ( $\text{R}^3\text{a}$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、Aと同様のアルキレンが挙げられる。 $\text{R}^3\text{a}$ におけるアルキル、アルコキシ、アミノは $\text{R}^3$ と同様のものが挙げられる。

【0015】Zにおける炭素数1～8のアルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのアルキルを示す。炭素数3～8のシクロアルキルとはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等を示す。DとGにおける炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどを示す。Arにおけるアリールとしてはフェニル、ナフチルまたは2-インダニルなどを示す。ヘテロアリールとはその環内に異原子として1～2個の窒素、酸素、硫黄を有する5員環もしくは6員環の芳香環を示し、ピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニルなどが挙げられる。縮合ヘ

テロアリールとはヘテロアリールとアリールもしくはヘテロアリール同士がお互いの環の一部を共有し縮合した構造を示し、1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル、1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル、インドール-3-イル、1-ベンゾフラン-3-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イルなどが挙げられる。また、これらの置換基とは(1)フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2)メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1～4のアルキル、(3)メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4)フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8)ニトロなどを示し、アリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリール上に1個以上置換されていてもよい。

【0016】Rとしては式(1)、(5)～(8)が好ましく、特に(7)がよい。 $\text{R}^1$ としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。 $\text{R}^2$ としては水素、アルキルまたはフェニルが好ましく、特にアルキルがよい。 $\text{R}^3$ としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。Aとしては炭素数1～4個の直鎖アルキレン、特にメチレン、エチレン、トリメチレンが好ましい。Yとしては存在しないか、酸素原子が好ましく、特に存在しないのがよい。Bとしてはエチレンが好ましい。Zは炭素数1～4個を有するアルキル、炭素数5～6個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールが好ましく、特に置換基を有してもよいフェニルがよい。Dとしてはエチレンが好ましい。Q-Tとしては $\text{CH}_2-\text{C}$ または $\text{CH}_2-\text{N}$ が好ましい。Gは存在しないか、またはカルボニルが好ましく、特にカルボニルがよい。Q-TとGの組み合わせとしては、Q-Tが $\text{CH}_2-\text{C}$ を示し、Gがカルボニルである組み合わせが好ましい。Arは置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールが好ましく、特にアルキル、アルコキシ、ハロゲンなどの置換基を1個以上有することのできるフェニル、ナフチル、チエニル、ピリジルがよい。

【0017】一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。また、化合物の結晶化を目的としてシ

ユウ酸塩とすることもできる。一般式(1)の化合物および水和物あるいはその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物(1/2水和物、1/3水和物、1水和物、3/2水和物、2水和物、3水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は\*

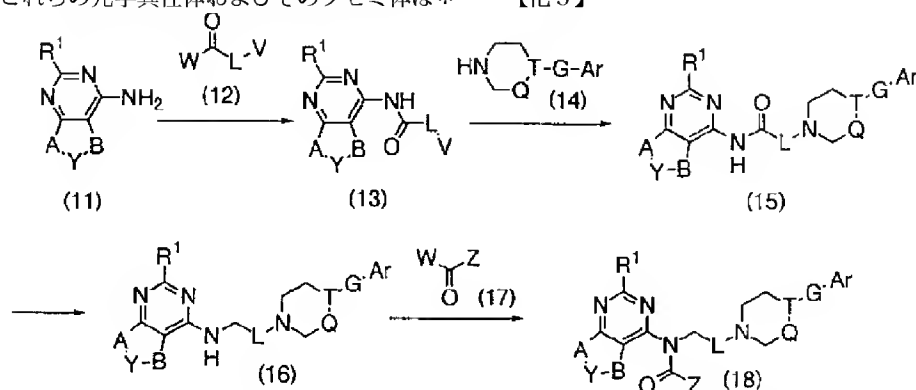
\* 本発明に包含される。一般式(1)に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

1. Rが式(1)の基である化合物の合成法。

(1)

【0018】

【化5】



ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 第28巻, 513頁(1991)、およびテトラヘドロン (Tetrahedron) 第23巻, 2081頁(1967)に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物を得ることができる。一般式(11)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時間反応させることによって一般式(13)に示した化合物を得ることができる。一般式(13)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸

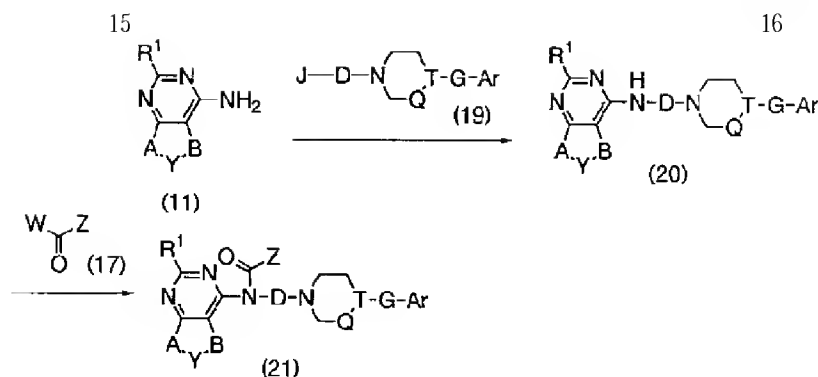
化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(15)に示した化合物を得ることができる。一般式(15)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78度から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式(16)の化合物を得ることができる。一般式(16)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(18)の化合物を得ることができる。

(2)

【0019】

【化6】





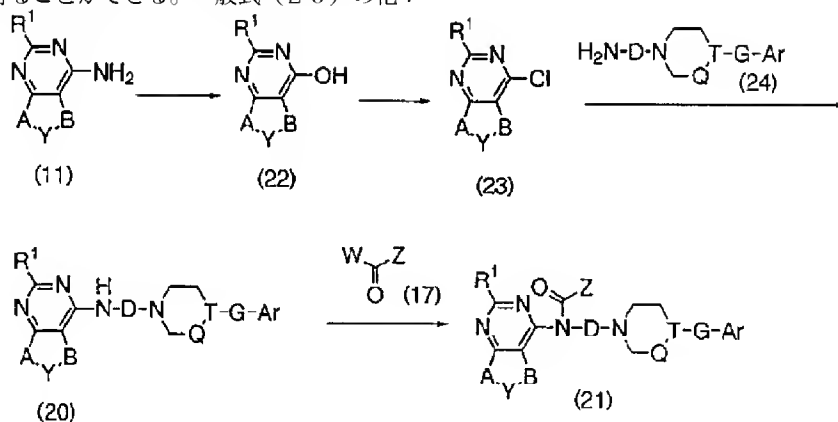
一般式(11)の化合物と一般式(19)の化合物(式中、Jは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。)とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(20)に示した化合物を得ることができる。一般式(20)の化\*

\* 化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(21)の化合物を得ることができる。

(3)

【0020】

【化7】



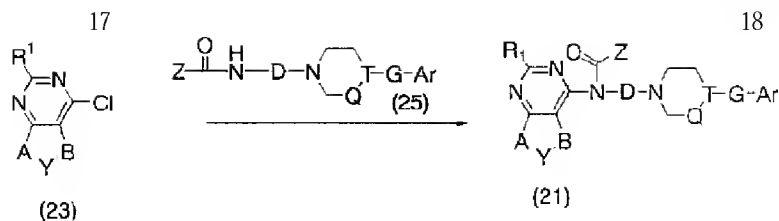
ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)第28巻、513頁(1991)に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物から一般式(22)に示した化合物が得られ、一般式(22)の化合物から一般式(23)に示した化合物が得られる。一般式(23)と一般式(24)の化合物との混合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用い

て室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(20)に示した化合物を得ることができる。一般式(20)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(21)の化合物を得ることができる。

(4)

【0021】

【化8】



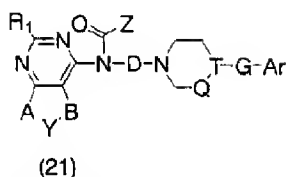
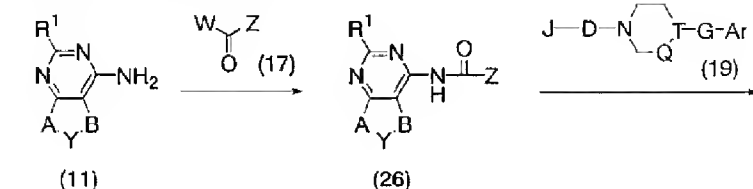
一般式 (23) の化合物と一般式 (25) の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジ

ン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1 ~ 24 時間反応させることにより一般式 (21) に示した化合物を得ることができる。

10 (5)

【0022】

【化9】



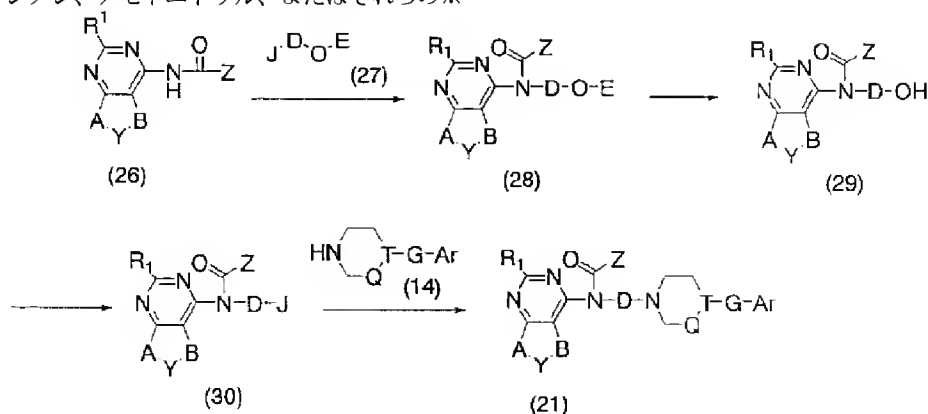
一般式 (11) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (26) の化合物を得ることができる。一般式 (26) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※

※ 任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1 ~ 24 時間反応させることにより一般式 (21) に示した化合物を得ることができる。

30 (6)

【0023】

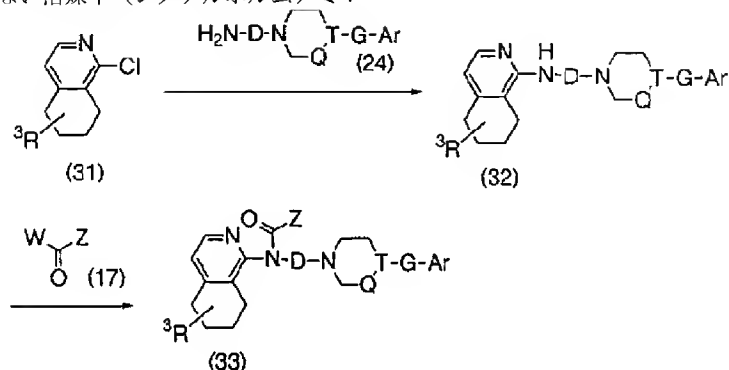
【化10】



一般式 (26) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ

ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (27) の化合物 (式中、E はテトラヒドロピラニルなどの 1 級アルコールの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (28) の化合物を得ることができる。一般

式(28)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(29)の化合物を得ることができる。一般式(29)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(30)の化合物を得ることができる。一般式(30)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、



ファーマシューティカル・ブレッティン(Pharmaceutical Bull.)第2巻, 72頁(1954)に記載の方法に従い、一般式(31)の化合物を得ることができる。一般式(31)の化合物と一般式(24)の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(32)に示した化合物を得ることができる。一般式(32)の

\*ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(21)に示した化合物を得ることができる。

2. Rが式(2)の基である化合物の合成法。

(1)

【0024】

【化11】

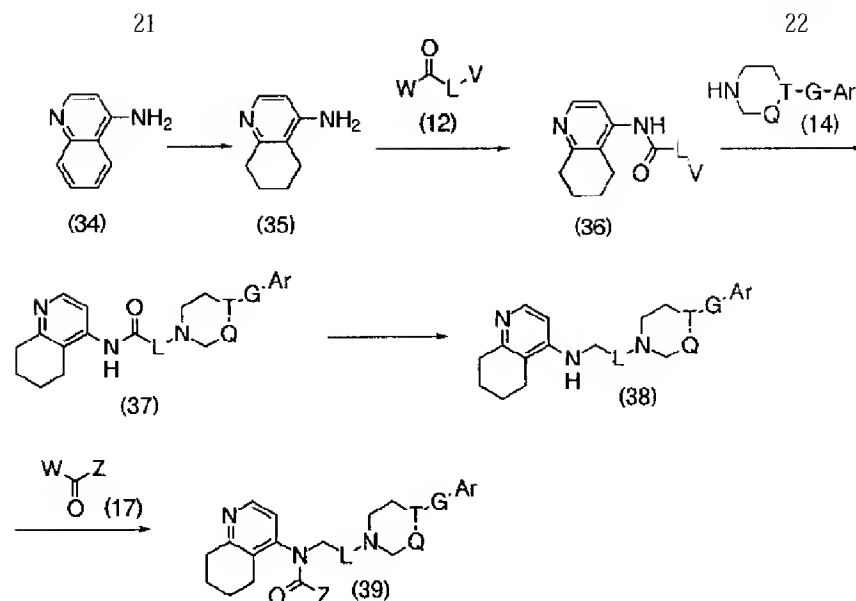
化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(33)の化合物を得ることができる。

3. Rが式(3)の基である化合物の合成法。

(1)

【0025】

【化12】



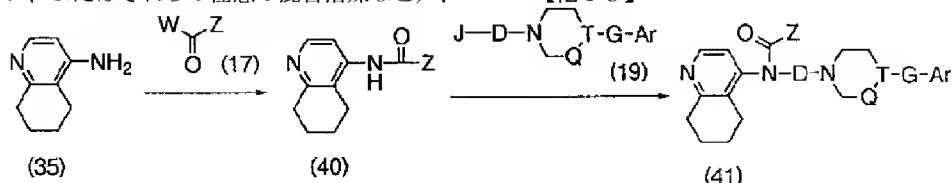
一般式 (34) の化合物を適当な触媒 (ニッケル、ラン-  
ーニッケル、パラジウム-炭素、鉄) の存在下、酢酸、  
メタノール、エタノール、ブタノールなどの反応の進行  
を妨げない溶媒中で水素添加することによって一般式  
(35) の化合物を得ることができる。一般式 (35)  
の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (塩化メチレン、  
クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と適当な塩基  
(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム  
など) の 1% ~ 過飽和水溶液中 0℃ ~ 室温で一般式 (1  
2) の化合物 (式中、L は炭素数 1 ~ 7 個を有する直鎖  
または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。V は塩素、臭素、  
ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホ  
ニルオキシなどの脱離基を示す。W は塩素、臭素、ヨウ  
素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基  
を示す。) と 0.5 ~ 24 時間反応させることによって  
一般式 (36) に示した化合物を得ることができる。一  
般式 (36) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反  
応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-  
ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、  
水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、\*

\* 炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブ  
トキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノ  
ピリジン等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1 ~ 24  
時間反応させることにより一般式 (37) に示した化  
合物を得ることができる。一般式 (37) の化合物を反応  
の進行を妨げない溶媒中 (テトラヒドロフラン、ジエチ  
ルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還  
元剤 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど) を用  
いて -78℃ から溶媒の還流温度で 1 ~ 24 時間反応す  
ることによって一般式 (38) の化合物を得ることがで  
きる。一般式 (38) の化合物を反応の進行を妨げない  
溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレ  
ン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル  
など)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水  
素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式  
(17) の化合物と反応させることにより、一般式 (3  
9) の化合物を得ることができる。

(2)

【0026】

【化 13】



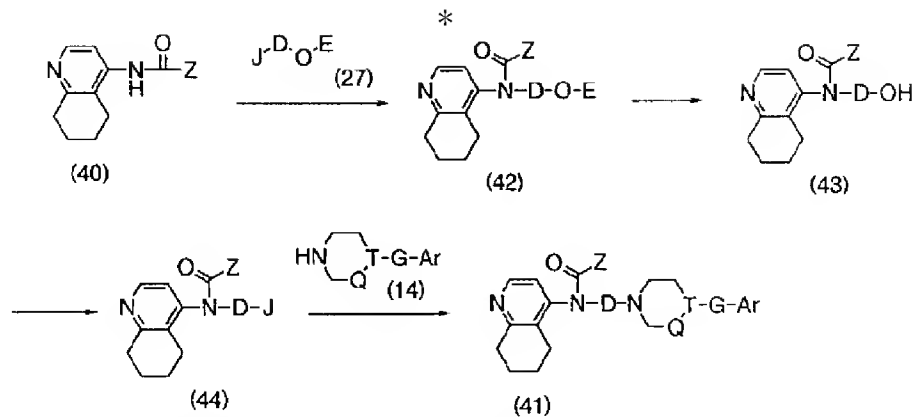
一般式 (35) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中  
(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ  
メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな  
ど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素  
化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式  
(17) の化合物と反応させることにより、一般式 (4  
0) の化合物を得ることができる。一般式 (40) の化

合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない  
溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-  
イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの  
任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ  
ム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ  
リジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、  
水素化カリウム等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1

～24時間反応させることにより一般式(41)に示した化合物を得ることができる。

\*【0027】  
【化14】

(3)



一般式(40)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(42)の化合物を得ることができる。一般式(42)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(43)の化合物を得ることができる。一般式(43)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行※

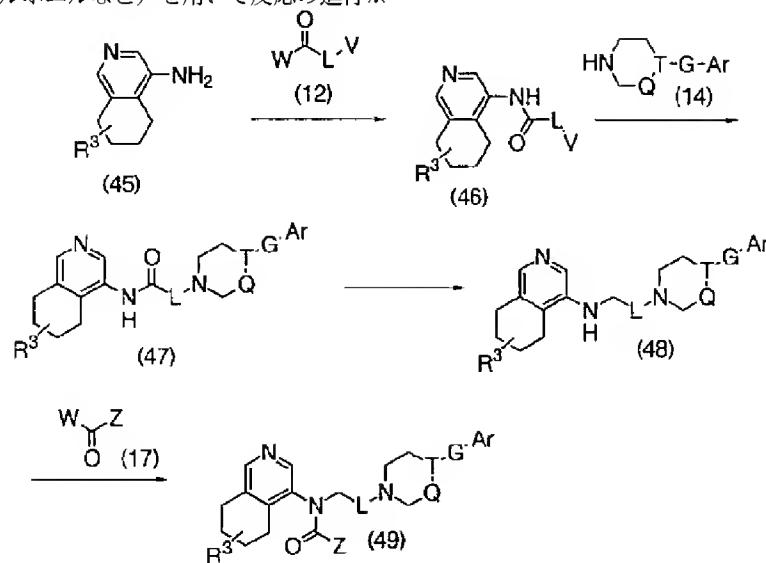
※を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(44)の化合物を得ることができる。一般式(44)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(41)に示した化合物を得ることができる。

4. Rが式(4)の基である化合物の合成法。

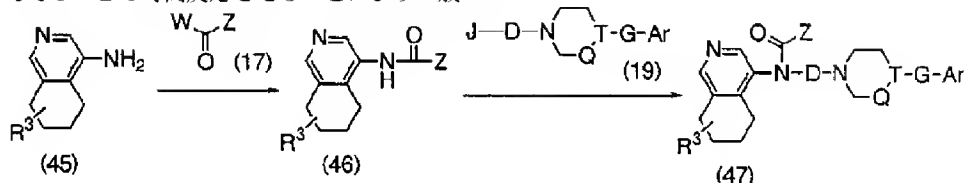
(1)

【0028】

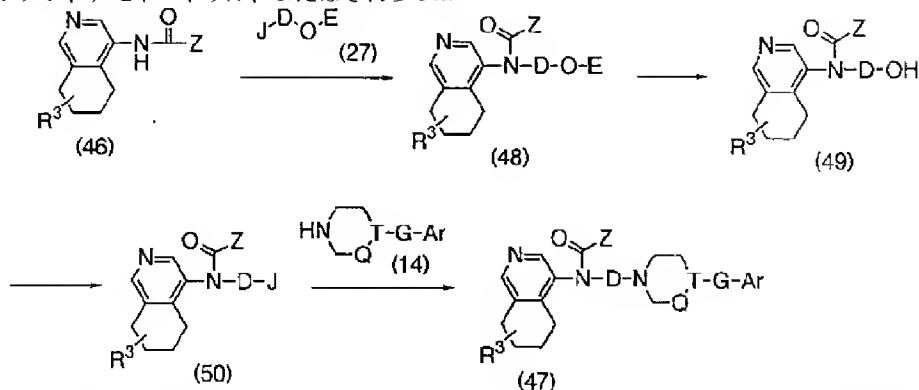
【化15】



行を妨げない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど）と適当な塩基（重曹、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式（12）の化合物（式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。）と0.5～2.4時間反応させることによって一般式（46）に示した化合物を得ることができる。一般式（46）の化合物と一般式（14）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～2.4時間反応させることにより一般\*



一般式（45）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（46）の化合物を得ることができる。一般式（46）の化合物と一般式（19）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※



一般式（46）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ

\* 式（47）に示した化合物を得ることができる。一般式（47）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど）、適当な還元剤（ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど）を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1時間～2.4時間反応することによって一般式（48）の化合物を得ることができる。一般式（48）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（49）の化合物を得ることができる。

（2）

【0029】

【化16】

※ 任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1～2.4時間反応させることにより一般式（47）に示した化合物を得ることができる。

（3）

【0030】

【化17】

ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式（27）の化合物（式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。）と反応させることにより、一般式（48）の化合物を得ることができる。一般

式(48)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(49)の化合物を得ることができる。一般式(49)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(50)の化合物を得ることができる。一般式(50)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ\*

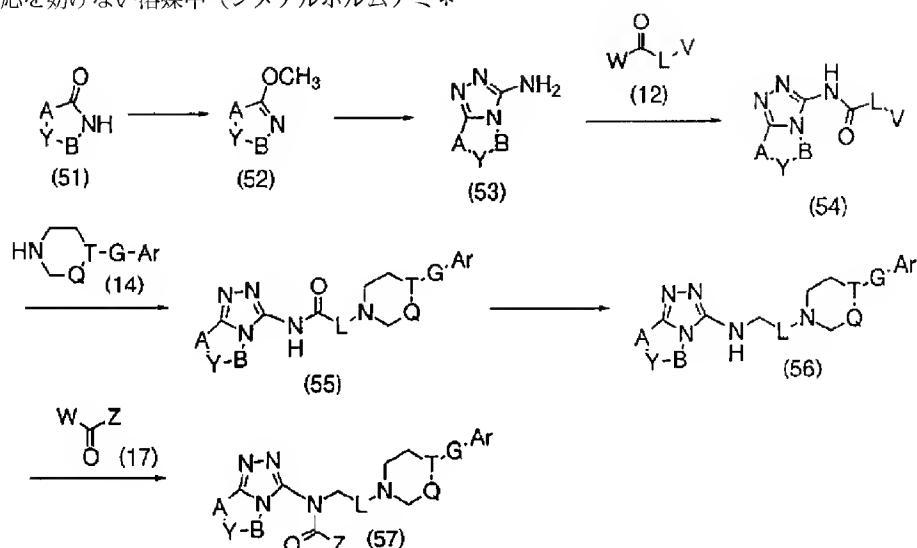
\*ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(47)に示した化合物を得ることができる。

5. Rが式(5)の基である化合物の合成法。

(1)

【0031】

【化18】



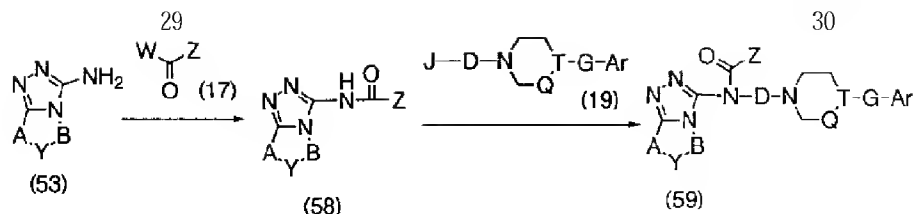
一般式(51)の化合物を適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、またはこれらの任意の混合溶媒)中、ジメチル硫酸と溶媒の還流温度で反応させることにより、一般式(52)の化合物が得られる。一般式(52)の化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、セミカルバジドの存在下で室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより一般式(53)の化合物が得られる。一般式(53)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時間反応させることにより一般式(54)に示した化合物を得ることができる。一般式(54)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメ

チル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(55)に示した化合物を得ることができる。一般式(55)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式(56)の化合物を得ることができる。一般式(56)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(57)の化合物を得ることができる。

(2)

【0032】

【化19】



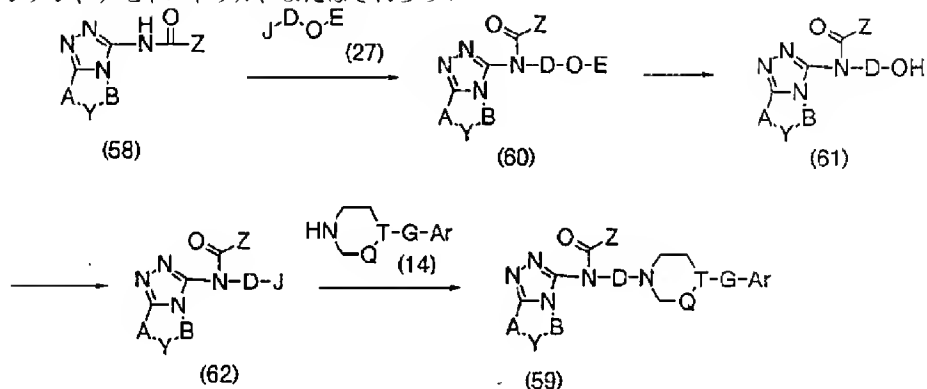
一般式 (53) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (58) の化合物を得ることができる。一般式 (58) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの\*

\* 任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式 (59) に示した化合物を得ることができる。

(3)

【0033】

【化20】



一般式 (58) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (27) の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (60) の化合物を得ることができる。一般式 (60) の化合物を適当な酸 (塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など) を用いて脱保護することにより一般式 (61) の化合物を得ることができる。一般式 (61) の化合物を適当なハロゲン化剤 (オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド (塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホンなど) を用いて反応の進行

を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど) 0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式 (62) の化合物を得ることができる。一般式 (62) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式 (59) に示した化合物を得ることができる。

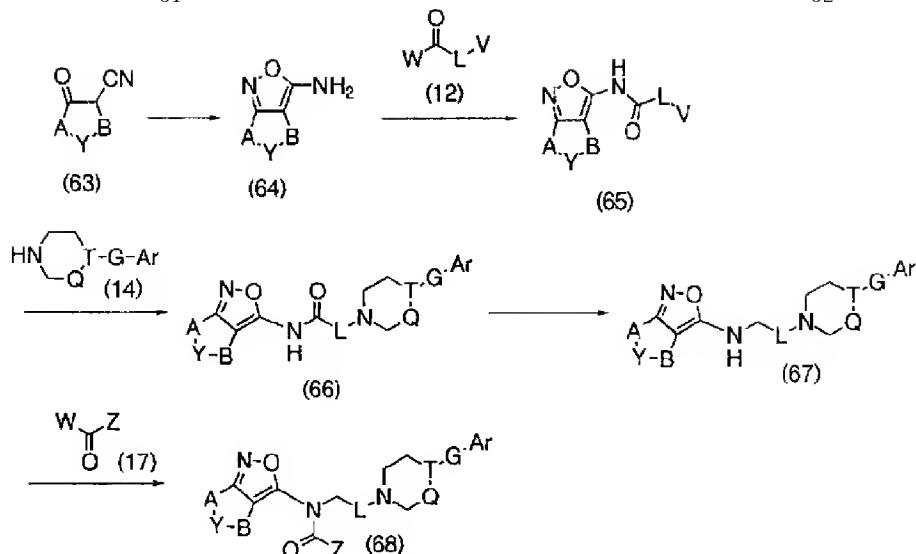
6. Rが式 (6) の基である化合物の合成法。

(1)

【0034】

【化21】





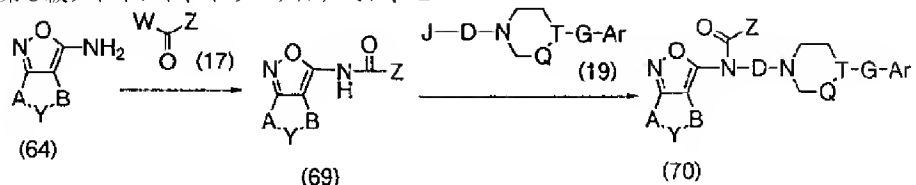
一般式 (63) の化合物を水酸化ナトリウム水溶液中、塩酸ヒドロキシラミンと室温で 1~24 時間反応することによって一般式 (64) に示した化合物を得ることができる。一般式 (64) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と適当な塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) の 1%~過飽和水溶液中 0℃~室温で一般式 (12) の化合物 (式中、L は炭素数 1~7 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。V は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。W は塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。) と 0.5~24 時間反応させることによって一般式 (65) に示した化合物を得ることができる。一般式 (65) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ\*

\* リジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1~24 時間反応させることにより一般式 (66) に示した化合物を得ることができる。一般式 (66) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど) を用いて -78℃ から溶媒の還流温度で 1~24 時間反応することによって一般式 (67) の化合物を得ることができる。一般式 (67) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (68) の化合物を得ることができる。

(2)

【0035】

【化22】



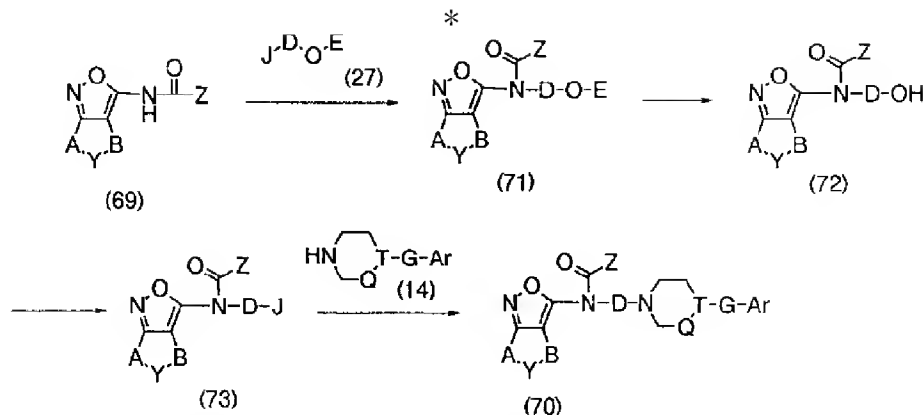
一般式 (64) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (69) の化合物を得ることができる。一般式 (69) の化

合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1

～24時間反応させることにより一般式(70)に示した化合物を得ることができる。

\*【0036】  
【化23】

(3)



一般式(69)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(71)の化合物を得ることができる。一般式(71)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(72)の化合物を得ることができる。一般式(72)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行※

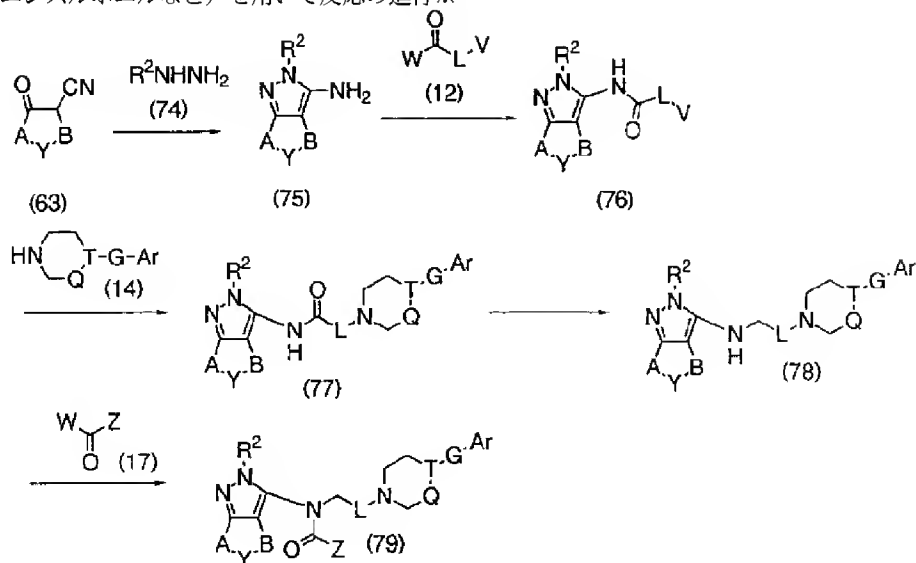
※を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(73)の化合物を得ることができる。一般式(73)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(70)に示した化合物を得ることができる。

7. Rが式(7)の基である化合物の合成法。

(1)

【0037】

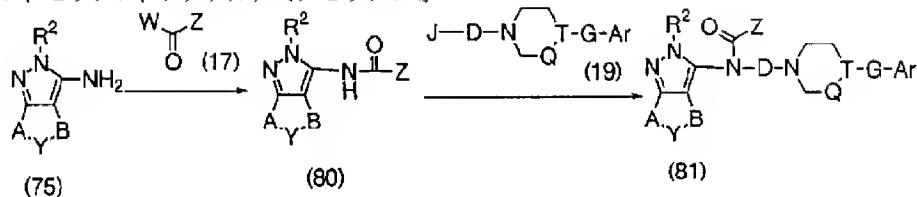
【化24】



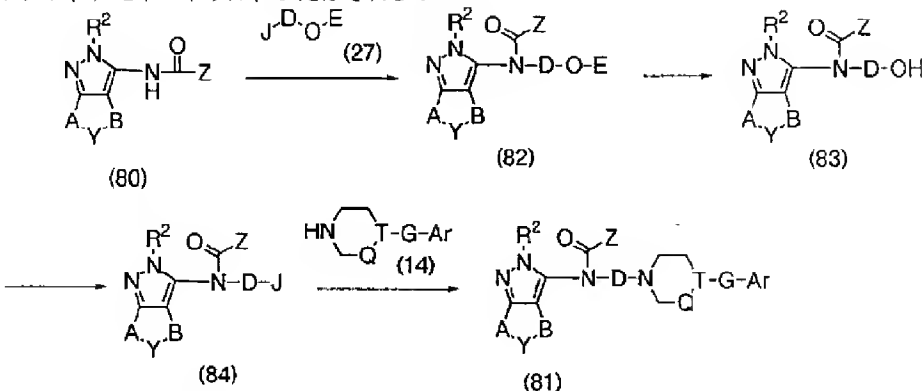
一般式(63)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパ

ノール、ブタノール、第3級ブチルアルコールなど)、一般式(74)の化合物と室温～溶媒の還流温度で1～

24時間反応することによって一般式(75)に示した化合物を得ることができる。一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時間反応させることによって一般式(76)に示した化合物を得ることができる。一般式(76)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等\*



一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(80)の化合物を得ることができる。一般式(80)の化合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※



一般式(80)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ

\*の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(77)に示した化合物を得ることができる。一般式(77)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式(78)の化合物を得ることができる。一般式(78)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(79)の化合物を得ることができる。

(2)

【0038】

【化25】

※任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(81)に示した化合物を得ることができる。

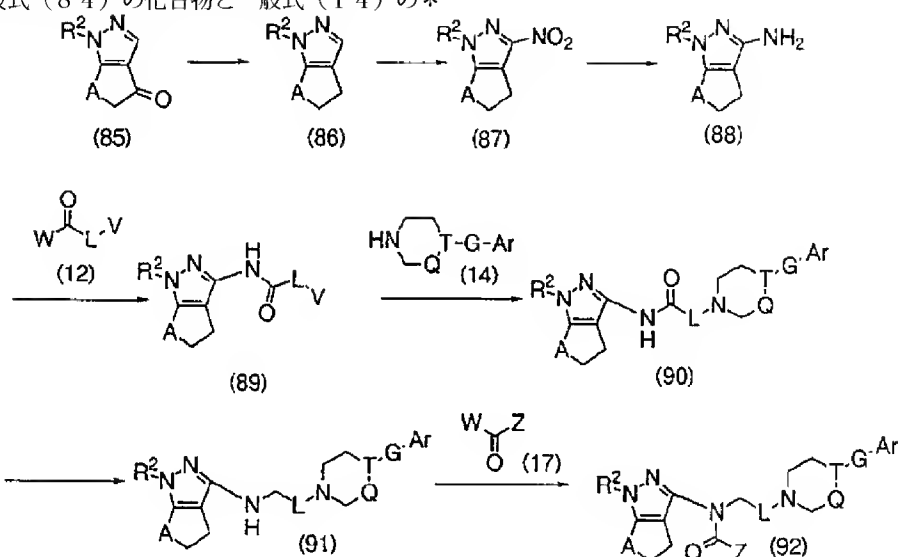
(3)

【0039】

【化26】

リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー

ルの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(82)の化合物を得ることができる。一般式(82)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(83)の化合物を得ることができる。一般式(83)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホンなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(84)の化合物を得ることができる。一般式(84)の化合物と一般式(14)の\*



ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)第19巻, 1355頁(1982)記載の方法に従って得られる一般式(85)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、またはその任意の混合溶媒など)中、ヒドラジンおよび塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下で1~24時間加熱することで一般式(86)の化合物を得ることができる。一般式(86)の化合物を混酸(硫酸および硝酸の任意の混合物)と氷冷下~室温で反応させることで一般式(87)の化合物を得ることができる。一般式(87)の化合物を塩酸もしくは酢酸の存在下、鉄粉を加えて室温~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることによって一般式(88)の化合物を得ることができる。一般式(88)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式

\*化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(81)に示した化合物を得ることができる。

8. Rが式(8)の基である化合物の合成法。

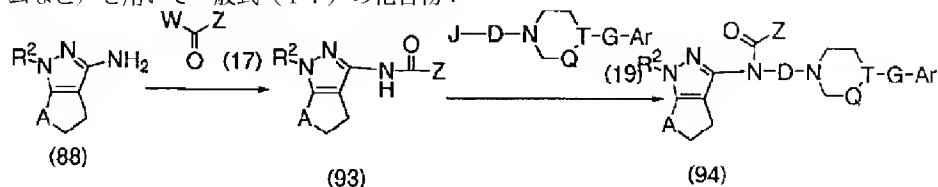
(1)

【0040】

【化27】

中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時間反応させることによって一般式(89)に示した化合物を得ることができる。一般式(89)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(90)に示した化合物を得ることができる。一般式(90)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般

式(91)の化合物を得ることができる。一般式(91)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物\*



\*と反応させることにより、一般式(92)の化合物を得ることができる。

(2)

【0041】

【化28】

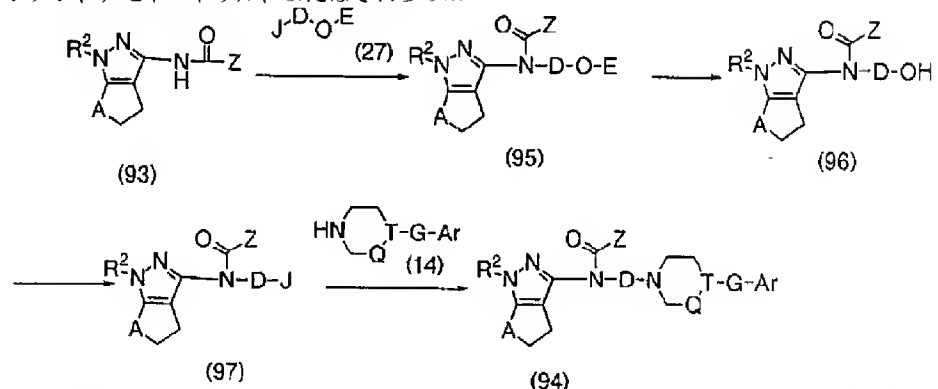
一般式(88)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(93)の化合物を得ることができる。一般式(93)の化合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※

※任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(94)に示した化合物を得ることができる。

(3)

【0042】

【化29】



一般式(93)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(95)の化合物を得ることができる。一般式(95)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(96)の化合物を得ることができる。一般式(96)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行

を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(97)の化合物を得ることができる。一般式(97)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(94)に示した化合物を得ることができる。

【0043】このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことに

より、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

【0044】本発明の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システ

インなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

【0045】一般式（I）の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力な5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか抹消循環改善作用を併せ持つ。従って、本発明化合物は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患の治療薬として有効である。投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与されることが望ましい。

#### 【0046】

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 原料合成例1

2-シアノシクロヘキサノン8.0gをホルムアミド100ml中に溶解させ、160℃で加熱した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液中に注ぎ込んだ。クロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールで洗浄し、4-アミノ-5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン5.1gを得た。融点216~220℃

#### 【0047】原料合成例2

4-アミノ-5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン10gを35%塩酸200mlに溶解させ、24時間加熱還流した。反応終了後、反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン8.5gを得た。融点164

-165℃

## 原料合成例3

4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン8.0gをオキシ塩化リン50mlに溶解させ、3時間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷水中にあげ、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした。クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン6.6gを得た。融点78-80℃

## 原料合成例4

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン7.0gをクロロホルム100mlと炭酸カリウム水溶液100mlに溶解し、氷冷下激しく攪拌しながらクロロアセチルクロリド3.2mlを滴下した。次いで有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。析出した結晶を濾取し、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド8.2gを得た。融点220℃

## 【0048】原料合成例5

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド3.4gとN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩3.5gとをジメチルホルムアミド30ml中、炭酸カリウム4gとヨウ化カリウム1gを加え室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液中に硫酸マグネシウムを加えて溶媒を乾燥させ濾過し、さらに減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセタミド2.6gを得た。水素化リチウムアルミニウム1.3gをテトラヒドロフラン50mlに懸濁させ、0℃でこの化合物2.6gを加えた。さらに室温で30分間攪拌し、0℃に冷却した。反応液にゆっくりと酢酸エチルを滴下し、さらに水を滴下した。生じた水酸化アルミニウムをセライト濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をイソプロピルアルコールで再結晶することにより、4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.7gを得た。融点121-123℃

## 原料合成例6

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド2.0gとN-(4-フルオロフェニル)ピペラジン1.9gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセ

トアミド2.0gを得た。さらにこの化合物1.7gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.5gを得た。融点114-115℃

## 【0049】原料合成例7

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミドとN-(4-プロモフェニル)ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル)アセタミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 原料合成例8

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド1.0gとN-(4-メチルフェニル)ピペラジン0.8gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセタミド1.3gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH) δ: 1.94-2.12 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50-2.59 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.06-4.91 (10H, m), 7.45-7.52 (4H, m), 8.66 (1H, s)

## 【0050】原料合成例9

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド1.0gとN-(4-メトキシフェニル)ピペラジン0.9gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)アセタミド0.9gを得た。さらにこの化合物0.9gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.4gを得た。融点112-113℃

## 原料合成例10

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド1.0gとN-(3-クロロフェニル)ピペラジン1.0gとを原料合成例

5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.0 gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.3 gを得た。融点 97-99℃

#### 原料合成例 11

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン 1.2 g とを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 gを得た。さらにこの化合物 1.3 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.6 gを得た。融点 109-111℃

#### 【0051】原料合成例 12

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと 1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例 13

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと 1-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例 14

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド

ドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 【0052】原料合成例 15

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 3.0 g と 4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン 3.2 g とを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 2.0 gを得た。さらにこの化合物 2.0 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 1.0 gを得た。融点 106-107℃

#### 原料合成例 16

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン 1.5 g とを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 1.2 gを得た。さらにこの化合物 1.2 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.6 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH) δ: 1.95-2.34 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.39-2.64 (4H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 4.22-4.38 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, s), 8.66 (1H, s)

#### 【0053】原料合成例 17

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと 4-フェニルピペリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,



6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例18

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)アセトアミド)を得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例19

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.0gとトリエチルアミン1.4mlをクロロホルムに溶解させ、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド1.3gを加えた。室温で3時間攪拌し、さらに4-ニトロベンゾイルクロリド1.3gを加え一時間還流した。反応液を氷冷下炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミド0.5gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-2.05 (4H, m), 2.52-3.04 (4H, m), 7.93-8.92 (6H, m)

#### 【0054】原料合成例20

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.0gとベンゾイルクロリド0.95gを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド1.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-2.00 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=7Hz), 2.93 (2H, t, J=7Hz), 7.43-7.65 (3H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.59 (1H, s), 8.69 (1H, s)

#### 原料合成例21

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例22

ナトリウムメトキシド30gをメタノール500mlに溶解し、アセトアミジン塩酸塩51gを加えた。析出した結晶を濾去し、濾液を減圧で留去した。残渣に2-シアノシクロヘキサノン50gとn-ブタノール500mlを加え、加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留

去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン12gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76-1.92 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.45 (3H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 4.9-5.1 (2H, brs)

#### 10 【0055】原料合成例23

4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン4gとクロロアセチルクロリド3.9mlを用いて原料合成例4と同様の操作でN-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド4.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77-1.96 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=6Hz), 2.60 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=6Hz), 4.49 (2H, s), 8.14-8.26 (1H, brs)

#### 20 原料合成例24

N-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例25

30 4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例26

ベンズアミジン塩酸塩85gと2-シアノシクロヘキサノン50gを原料合成例22と同様の操作で反応させ、4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン14gを得た。

40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.94 (4H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 4.78-5.0 (2H, brs), 7.35-7.48 (3H, m), 8.23-8.35 (2H, m)

#### 【0056】原料合成例27

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン4gとクロロアセチルクロリド2.8mlを用いて原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド4.3g

を得た。融点 277-279℃/分解

#### 原料合成例 28

N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド 1.0 g と 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 0.8 g を原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.84 g を得た。融点 151-152℃

#### 原料合成例 29

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例 30

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと 1-(2-アミノエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムを加えて 70℃ で加熱攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

#### 【0057】原料合成例 31

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと 1-(2-アミノエチル)-4-ベンゾイルピペリジンを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、1-((2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

#### 原料合成例 32

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例 33

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

#### 原料合成例 34

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同

様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例 35

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 10 原料合成例 36

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

#### 原料合成例 37

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 【0058】原料合成例 38

2-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジンとセミカルバジドをエタノール中還流する。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンを得る。

#### 30 原料合成例 39

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例 40

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル)-2-クロロアセタミドと 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンを得る。

#### 原料合成例 41

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0059】原料合成例42

2-シアノシクロヘキサノン10gと水酸化ナトリウム9.8gを水200mlに溶解させ、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩11.3gを加え、撹拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール9.0gを得た。融点112-114℃

原料合成例43

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール4.0gとクロロアセチルクロリド4.8mlを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド5.1gを得た。融点121-122℃

原料合成例44

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールを得る。

原料合成例45

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0060】原料合成例46

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールとベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

原料合成例47

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-4-オン1gをエチレングリコールに溶解させ、室温でヒドラジン1水和物1.66gと水酸化カリウム2.2gを加え、180℃で2時間加熱した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.75 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.45-2.57 (4H, m), 3.71 (3H, s), 7.21 (1H, s)

原料合成例48

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを水-メタノールに溶解し、氷冷下で硫酸、続いて硝酸を滴下する。反応終了後、反応液を氷水にあげ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾールを得る。

原料合成例49

1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾールを3.5%塩酸-メタノールに溶解し、氷冷下で鉄粉を加える。反応終了後、反応液を氷水にあげ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

【0061】原料合成例50

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例51

30 N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例52

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例53

1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-4-オンを原料合成例47と同様の操作で反応させ、1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

【0062】原料合成例54

50 1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H

ーインダゾールを原料合成例 4 8 と同様の操作で反応させ、1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾールを得る。

#### 原料合成例 5 5

1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾールを原料合成例 4 9 と同様の操作で反応させ、3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例 5 6

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例 5 7

N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例 5 8

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 1 9 と同様の操作で反応させ、N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 【0063】原料合成例 5 9

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールとベンゾイルクロリドを原料合成例 1 9 と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 原料合成例 6 0

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-フェニルピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例 6 1

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

#### 【0064】原料合成例 6 2

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例 6 3

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例 6 4

2-シアノシクロヘキサノン 40 g をエタノールに溶解し、メチルヒドラジン 15 ml を室温で加え、加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 25 g を得た。融点 53-56℃

#### 原料合成例 6 5

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 5.5 g とクロロアセチルクロリド 3.2 ml を原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド 4.5 g を得た。融点 152-153℃

#### 【0065】原料合成例 6 6

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド 4.5 g と1-(4-クロロフェニル)ピペラジン 4.6 g を原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 5.7 g を得た。融点 88-90℃

#### 原料合成例 6 7

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 50 原料合成例 6 8

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-ブロモフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例69

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 【0066】原料合成例70

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例71

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(3-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例72

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(2-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例73

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 【0067】原料合成例74

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジ

ンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例75

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例76

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例77

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例78

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

## 【0068】原料合成例79

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

## 原料合成例80

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール4. 5gと4-ニトロベンゾ

10

20

30

40

50

イルクロリド 5.6 g を原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 5.8 g を得た。融点 250-251℃

原料合成例 81

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 2.3 g とベンゾイルクロリド 2.1 g を原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド 1.9 g

を得た。融点 184-185℃

原料合成例 82

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 2-ピリジンカルボニルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-ピリジンカルボキサミドを得る。

原料合成例 83

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

【0069】原料合成例 84

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-メトキシベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを得る。

原料合成例 85

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 3-ピリジンカルボニルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-3-ピリジンカルボキサミドを得る。

原料合成例 86

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-フルオロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズアミドを得る。

原料合成例 87

2-シアノシクロヘキサノン 40 g とフェニルヒドラジン 15 ml を原料合成例 64 と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハ

イドロ-2H-インダゾール 25 g を得た。融点 143-144℃

原料合成例 88

3-アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 5.5 g とクロロアセチルクロリド 3.2 ml を原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド 4.5 g を得た。融点 161-162℃

【0070】原料合成例 89

N-(2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド 4.5 g と 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 4.6 g を原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 5.7 g を得た。融点 124-125℃

原料合成例 90

3-アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例 91

2-シアノシクロヘキサノン 11 g とヒドラジン 1 水和物 3.2 g をエタノール 100 ml に溶解させ、1 時間加熱還流させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 7.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.82

(4H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 2.62 (3H, s), 5.00-5.30 (3H, brs)

原料合成例 92

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール 70 g を二塩化エチレン 700 ml に溶解させ、室温で第 3 級ブトキシカルボニル無水物 65.4 g を加えた。反応終了後、溶媒を減圧流去して得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ-2-第 3 級ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 40 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.80

(4H, m), 1.64 (9H, s), 2.22-2.30 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 4.98-5.10 (2H, brs)

【0071】原料合成例 93

10

20

30

40

50

3-アミノ-2-第3級ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様に反応させて、N-(2-第3級ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例94

3-シアノピラン-4-オンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 原料合成例95

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例96

N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 【0072】原料合成例97

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例98

3-シアノチオピラン-4-オンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 原料合成例99

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例100

N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペ

ラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 【0073】原料合成例101

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例102

3-シアノ-1-メチル-4-ピペリドンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 原料合成例103

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例104

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 原料合成例105

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 【0074】原料合成例106

2-シアノ-4-メチルシクロヘキサノンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例107

3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

ー2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例108

N-(2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例109

3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 【0075】原料合成例110

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミドと1-(2-クロロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-(2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) アセタミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例111

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミドと1-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) アセタミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例112

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと4-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例113

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと4-(4-フルオロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-

(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 【0076】原料合成例114

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) エチル) アミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例115

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと4-(4-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) エチル) アミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例116

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド0.9gをジメチルホルムアミド10mlに溶解させ、室温で水素化ナトリウム155mgを加えた。室温で30分間攪拌し、2-((3, 4, 5, 6-テトラヒドロピラン-2-イル) オキシ) エチルプロミド0.74gを加えた。室温で1時間、70℃で5時間反応させ、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール5ml、p-トルエンスルホン酸100mgを加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-ヒドロキシエチル) -N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド1.08gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.85 (4H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.70-4.00 (4H, m), 7.16-7.39 (5H, m)

#### 【0077】原料合成例117

N-(2-ヒドロキシエチル) -N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド1.08gをクロロホルム10mlに溶解し、氷冷下塩化チオニル0.4mlを滴下

10

20

30

40

50

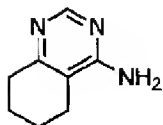


63

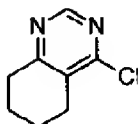
した。室温で一晩攪拌し、反応液を氷-炭酸カリウム水溶液に注いだ。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 0.8 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-1.79 (4H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.\*

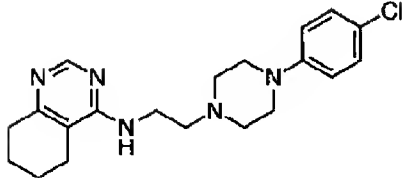
1



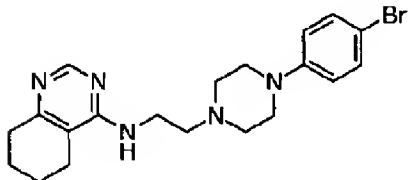
3



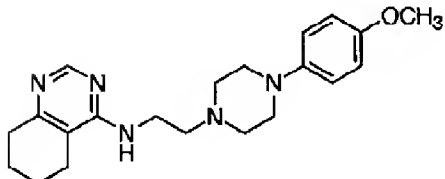
5



7



9



【0079】

64

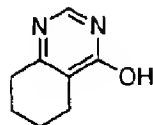
\* 2.7-2.40 (1H, m), 2.48-2.57 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.56-3.70 (1H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.12-4.24 (1H, m), 7.19-7.37 (5H, m)

上記原料合成例で得られる化合物の構造式を化30～化41に示す。

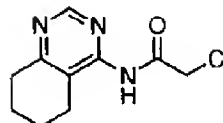
【0078】

【化30】

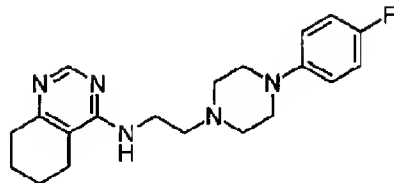
2



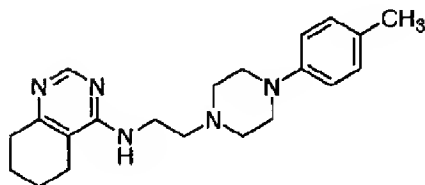
4



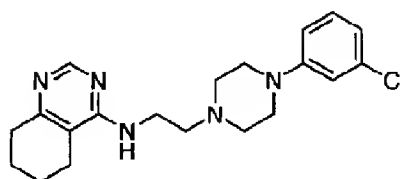
6



8



10

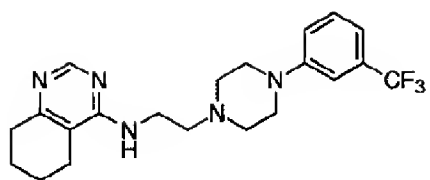


50 【化31】

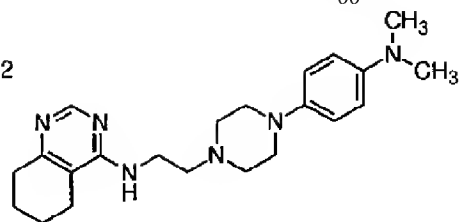
65

66

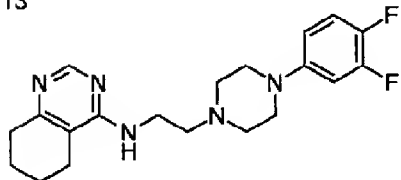
11



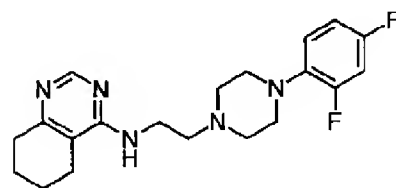
12



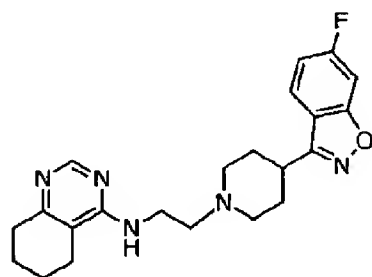
13



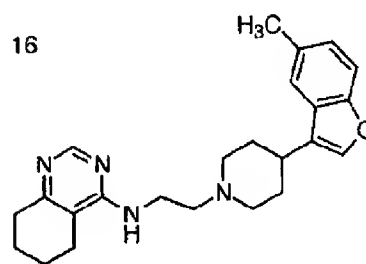
14



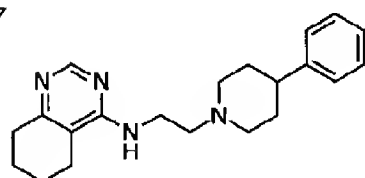
15



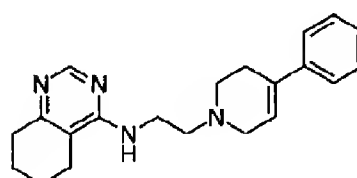
16



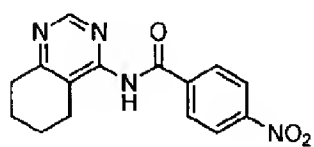
17



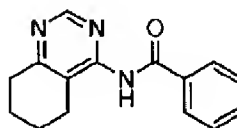
18



19



20

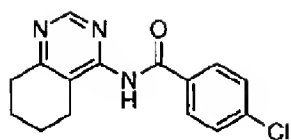


【0080】

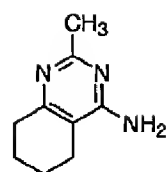
【化32】

21

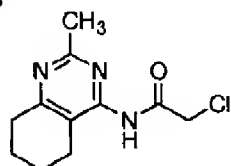
67



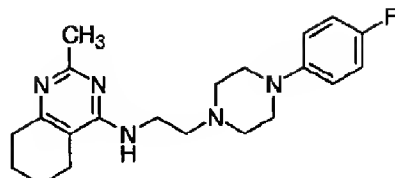
22



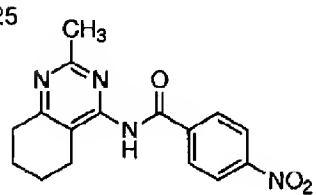
23



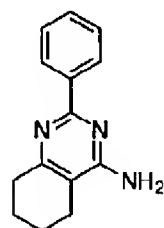
24



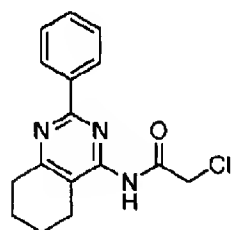
25



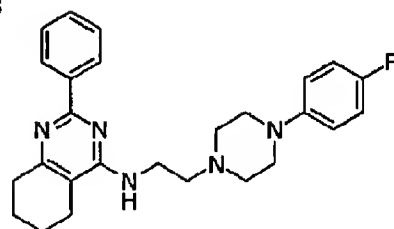
26



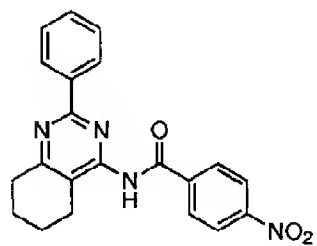
27



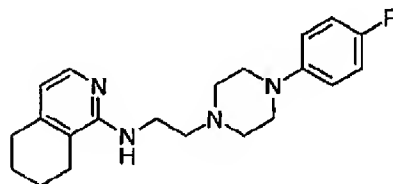
28



29

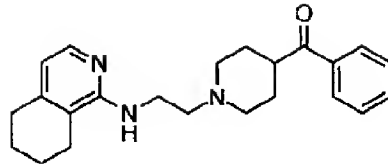


30

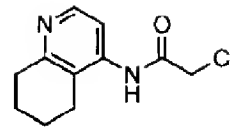


69

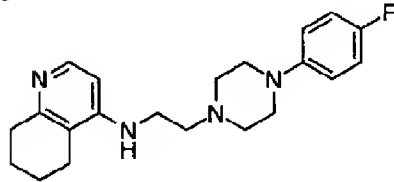
31



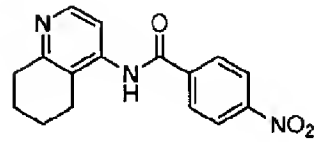
32



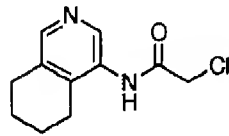
33



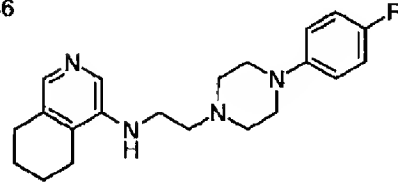
34



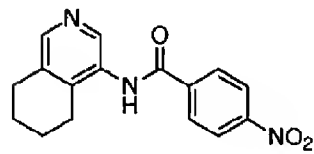
35



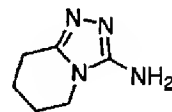
36



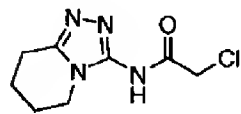
37



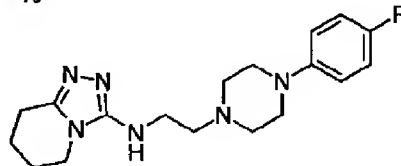
38



39



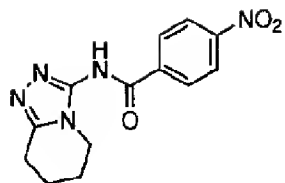
40



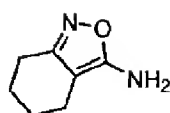
【0082】

【化34】

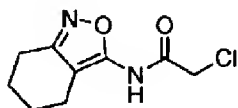
41 71



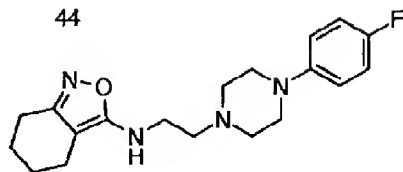
42



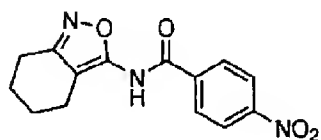
43



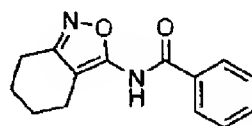
44



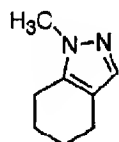
45



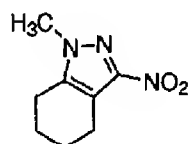
46



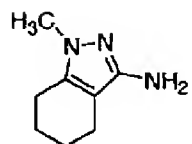
47



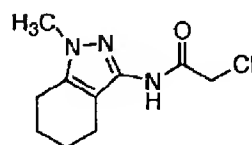
48



49



50



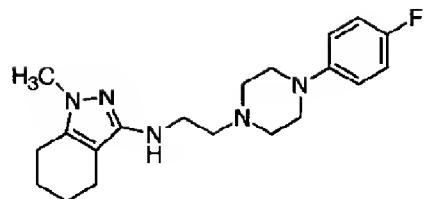
【0083】

【化35】

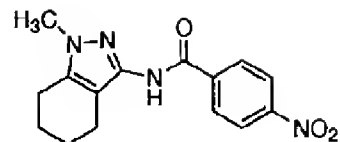
73

74

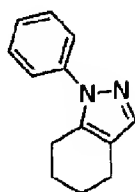
51



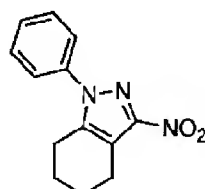
52



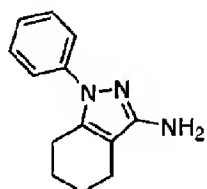
53



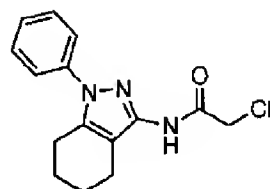
54



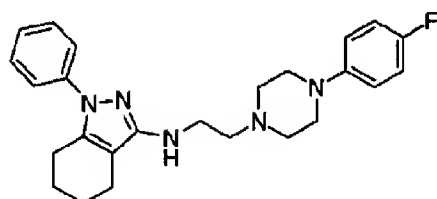
55



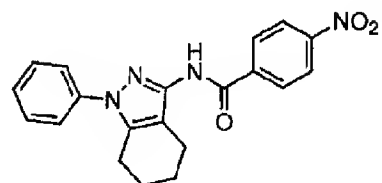
56



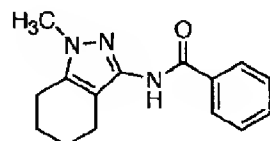
57



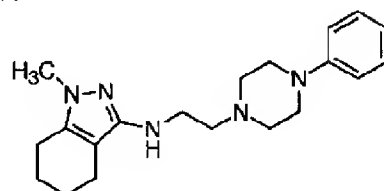
58



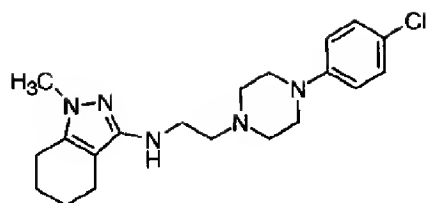
59



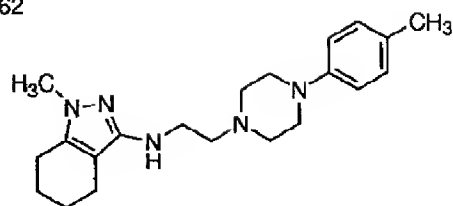
60



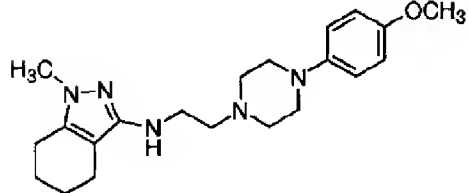
61 75



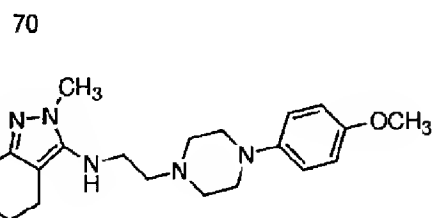
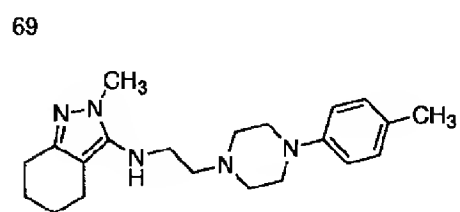
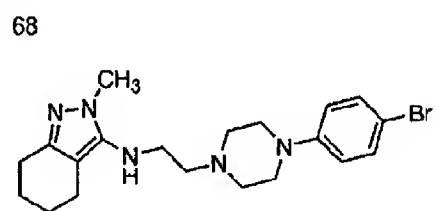
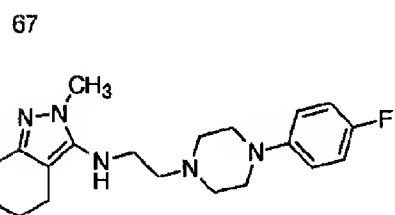
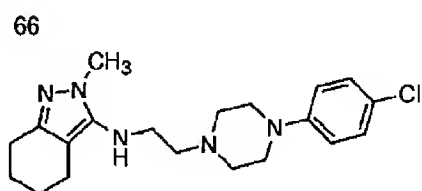
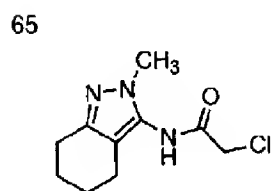
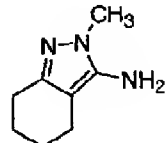
62 76



63



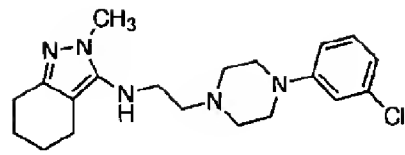
64



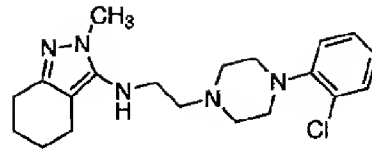
【0085】

【化37】

71 77

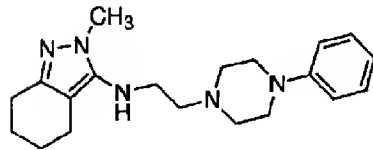


72

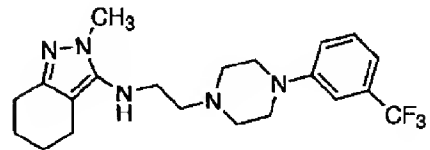


78

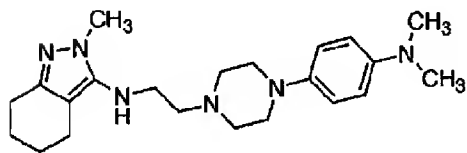
73



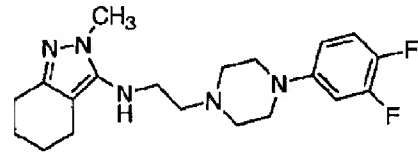
74



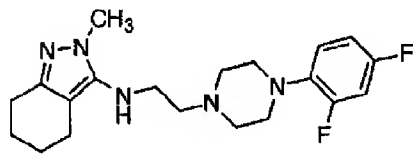
75



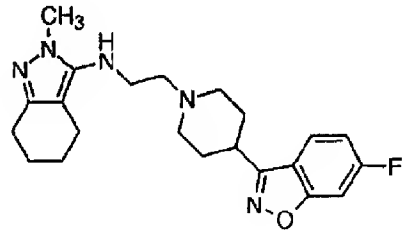
76



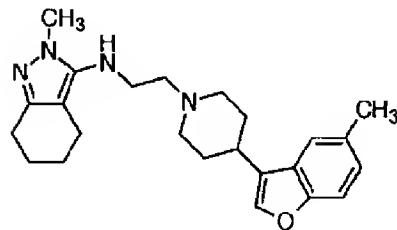
77



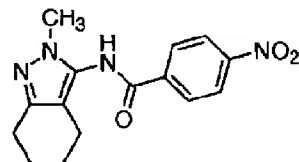
78



79



80



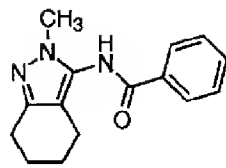
【0086】

【化38】

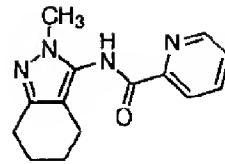


79

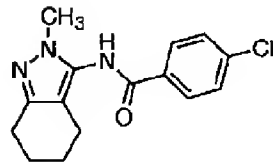
81



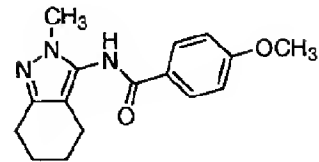
82



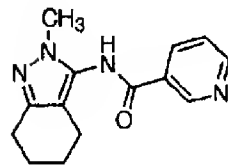
83



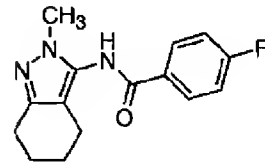
84



85



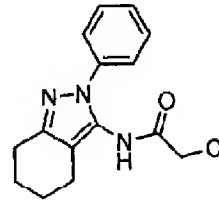
86



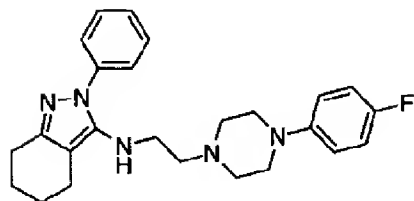
87



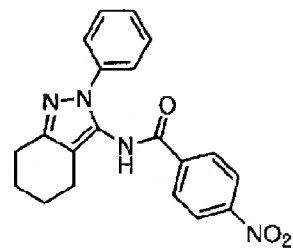
88



89

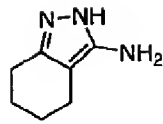


90

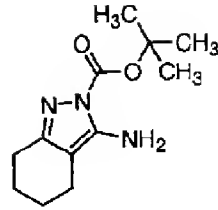


81

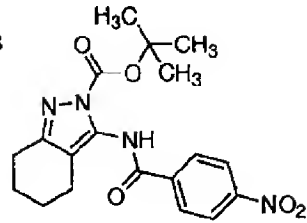
91



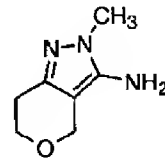
92



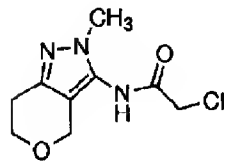
93



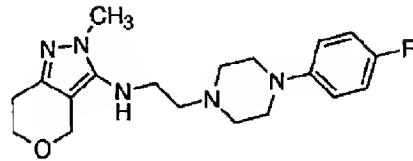
94



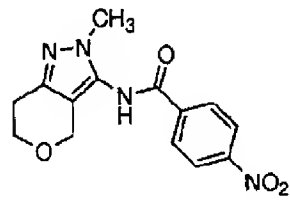
95



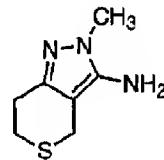
96



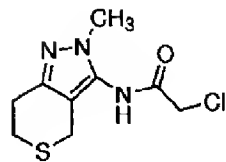
97



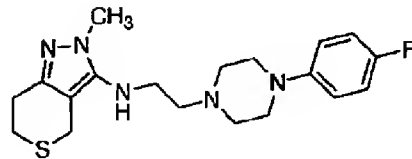
98



99

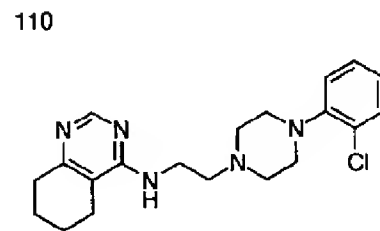
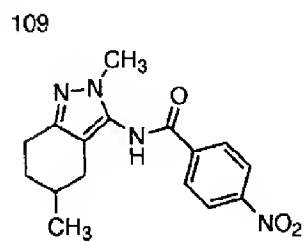
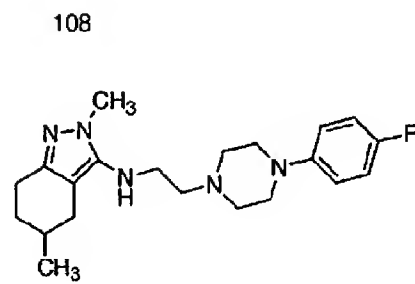
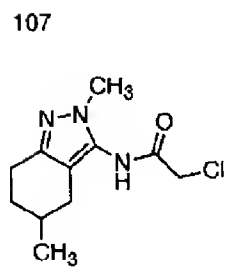
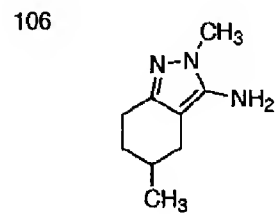
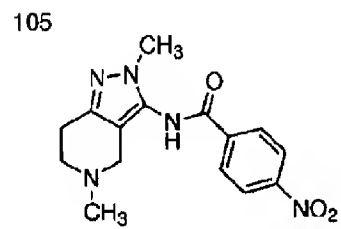
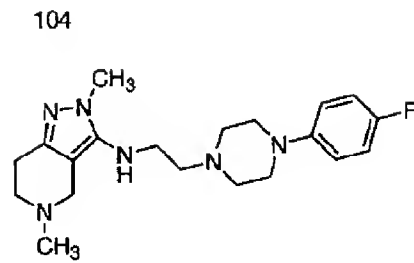
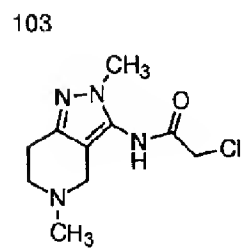
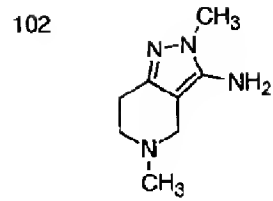
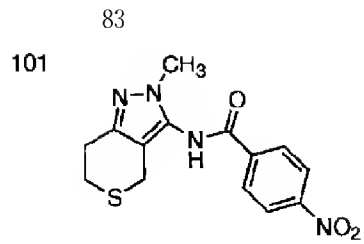


100



【0088】

【化40】

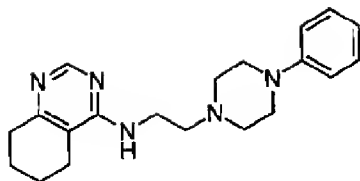


【0089】

【化41】

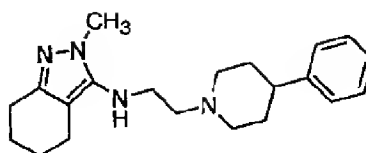
85

111

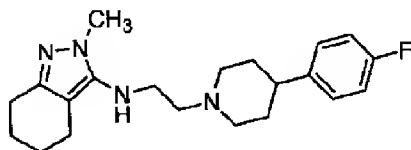


86

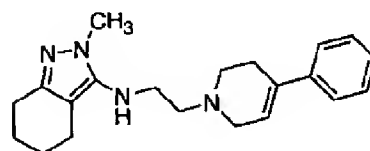
112



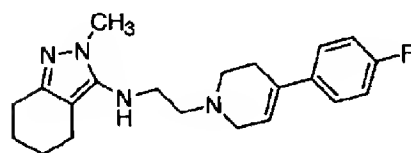
113



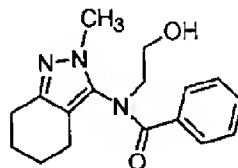
114



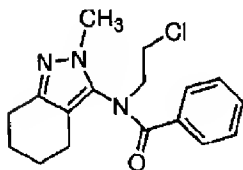
115



116



117



## 【0090】実施例1

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホルムに溶解し、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリドを加える。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を35%塩酸-メタノール混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例2

30 4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

## 【0091】実施例3

4-((2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,

6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 4

4-((2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 実施例 5

4-((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 【0092】実施例 6

4-((2-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 実施例 7

4-((2-(4-(2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 実施例 8

4-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 9

4-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 【0093】実施例 10

4-((2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 実施例 11

4-((2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反

#### 実施例 12

4-((2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ピ

ペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 13

4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0094】実施例 14

4-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 15

4-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 16

4-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-

フェニルピリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 17

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を35%塩酸-メタノール混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0095】実施例 18

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロベンゾイル) -1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 19

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホ

10

20

30

40

50

ルムに溶解し、氷冷下ベンゾイルクロリドを加える。応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 20

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 21

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと4-クロロベンゾイルクロリドを実施例 19と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

#### 実施例 22

4-クロロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 20と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

#### 【0096】実施例 23

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリンを実施例 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 24

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 25

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリンを実施例 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 26

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0097】実施例 27

1-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを実施例 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-

1-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 28

1-((2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0098】実施例 29

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-4-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 30

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 31

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0099】実施例 32

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン- 50

4-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 33

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 34

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 35

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサ 50



ゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 36

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0100】実施例 37

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールとベンゾイルクロリドを実施例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 38

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) ベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 20 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 39

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 40

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 41

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0101】実施例 42

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 43

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールとベンゾイルクロリドを実施例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 44

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 20 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

## 実施例 4 5

3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-N-

## 実施例 4 6

3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 【0102】実施例 4 7

3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 実施例 4 8

3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-イン

ダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 実施例 4 9

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 実施例 5 0

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 【0103】実施例 5 1

3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール 2.0 g とトリエチルアミン 2.3 ml を二塩化メチレン 40 ml に溶解し、氷冷下 4-ニトロベンゾイルクロリド 1.5 g を加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 2.2 g を得た。この化合物を 35%塩酸 40 ml-メタノール 10 ml 混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末 1.5 g を加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、マレイン酸塩として 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メ

チル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド・マレイン酸塩0.98gを得た。

融点170-171℃

#### 実施例52

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例53

3-((2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0104】実施例54

3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例55

3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ

アミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例56

3-((2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0105】実施例57

3-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例58

3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例59

3-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペ

ラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 60

3-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 61

3-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0106】実施例 62

3-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 63

3-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 64

3-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 65

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 900 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、室温で水素化ナトリウム 132 mg と触媒量のヨウ化ナトリウムを加えた。室温で 30 分攪拌した後、70℃で 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジン 754 mg のジメチルホルムアミド溶液 5 ml を滴下した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得た。この化合物を 3.5% 塩酸 5 ml-メタノール 5 ml 混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末 356 mg を加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得た。融点157-158℃

#### 【0107】実施例66

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例67

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例68

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-メチルベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例69

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア

ミドと4-(4-メトキシベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0108】実施例70

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(2-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例71

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例72

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ

せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 7 3

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0109】実施例 7 4

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 7 5

3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 7 6

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)

-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 7 7

3-(2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0110】実施例 7 8

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 7 9

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール 1.5 g とトリエチルアミン 1.7 ml を二塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷下ベンゾイルクロリド 0.84 g を加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド 0.68 g を得た。融点 138-139℃

## 実施例 80

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、室温で水素化ナトリウム 176 mg と触媒量のヨウ化ナトリウムを加えた。室温で 30 分攪拌した後、70℃で 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジン 1.0 g のジメチルホルムアミド溶液 5 ml を滴下した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 0.4 g を得た。融点 162-164℃

## 実施例 81

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 2-ピリジンカルボニルクロリドを実施例 79 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-2-ピリジンカルボキサミドを得る。

## 実施例 82

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-2-ピリジンカルボキサミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 80 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-2-ピリジンカルボキサミドを得る。

## 【0111】実施例 83

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 4-クロロベンゾイルクロリドを実施例 79 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

## 実施例 84

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 80 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-

2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

## 実施例 85

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 4-メトキシベンゾイルクロリドを実施例 79 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを得る。

## 実施例 86

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-メトキシベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 80 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを得る。

## 実施例 87

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 3-ピリジンカルボニルクロリドを実施例 79 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-3-ピリジンカルボキサミドを得る。

## 【0112】実施例 88

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-3-ピリジンカルボキサミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 80 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-3-ピリジンカルボキサミドを得る。

## 実施例 89

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 4-フルオロベンゾイルクロリドを実施例 79 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズアミドを得る。

## 実施例 90

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-

2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズアミドを得る。

#### 実施例91

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドをメタノールに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-アミノ-N-(2-(4-(フェニルヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0113】実施例92

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンジル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例93

3-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例94

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア

ミドと4-ベンゾイル-1-(3-クロロプロピル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例95

3-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0114】実施例96

N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(4-クロロブチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)ブチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)ブチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例97

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。



## 実施例 98

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 【0115】実施例 99

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-クロロエチル)ピペラジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。この化合物を二塩化メチレンに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸を加える。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、炭酸カリウムで塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 実施例 100

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。この化合物を実施例99と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサカルボキサミドを得る。

インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。この化合物を実施例99と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

## 実施例 101

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールとシクロヘキサカルボニルクロリドを実施例79と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサカルボキサミドを得る。

## 【0116】実施例 102

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサカルボキサミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサカルボキサミドを得る。

## 実施例 103

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールとアセチルクロリドを実施例79と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミド・2シュウ酸塩・1水和物を得た。融点155-156℃

## 実施例 104

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミドを得る。

## 実施例 105

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3

-c} ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 106

N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 65 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 65 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0117】実施例 107

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 108

N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 65 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 65 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 109

4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラ

ゾール-3-イル) ベンズアミドをギ酸に溶解し、氷冷下、30%過酸化水素を滴下し、5℃以下で攪拌する。反応終了後、反応液を氷水にあげ、炭酸カリウムで塩基性とした後に酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-5-オキシド-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0118】実施例 110

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミドを実施例 109 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ [4, 3-c] ピラゾール-5-オキシド-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 20 実施例 111

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 112

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 65 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 65 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 113

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-4, 5, 6, 7-テ

トラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0119】実施例 114

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 65 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 65 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 115

4-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン 0.9 g とトリエチルアミン 1 ml を塩化メチレン 10 ml に溶解させ、氷冷下アセチルクロライド 570 mg を加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、流出分を濃縮することによって油状物質を得た。この物質をイソプロピルアルコールに溶解させ、イソプロピルアルコール-塩酸を加え、塩酸塩として精製し、N-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) アセタミド・1 塩酸塩・1 水和物 390 mg を得た。融点 198-201℃

#### 実施例 116

4-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン 0.7 g とベンゾイルクロライド 0.8 g を実施例 115 と同様に反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル)

エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミド・1 塩酸塩・0.3 水和物 0.98 g を得た。融点 192-194℃/分解

#### 【0120】実施例 117

4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン 0.7 g とベンゾイルクロライド 0.27 ml を実施例 115 と同様に反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミド・1 シュウ酸 0.59 g を得た。融点 184-186℃/分解

#### 実施例 118

N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドと 4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル) ピペリジンをジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムと触媒量のヨウ化カリウムを加えて 70℃ で加熱攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例 119

N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドをメタノールに溶解させ、室温で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシフェニルヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

上記実施例で得られる化合物の構造式を化 42 ~ 化 53 に示す。

#### 【0121】

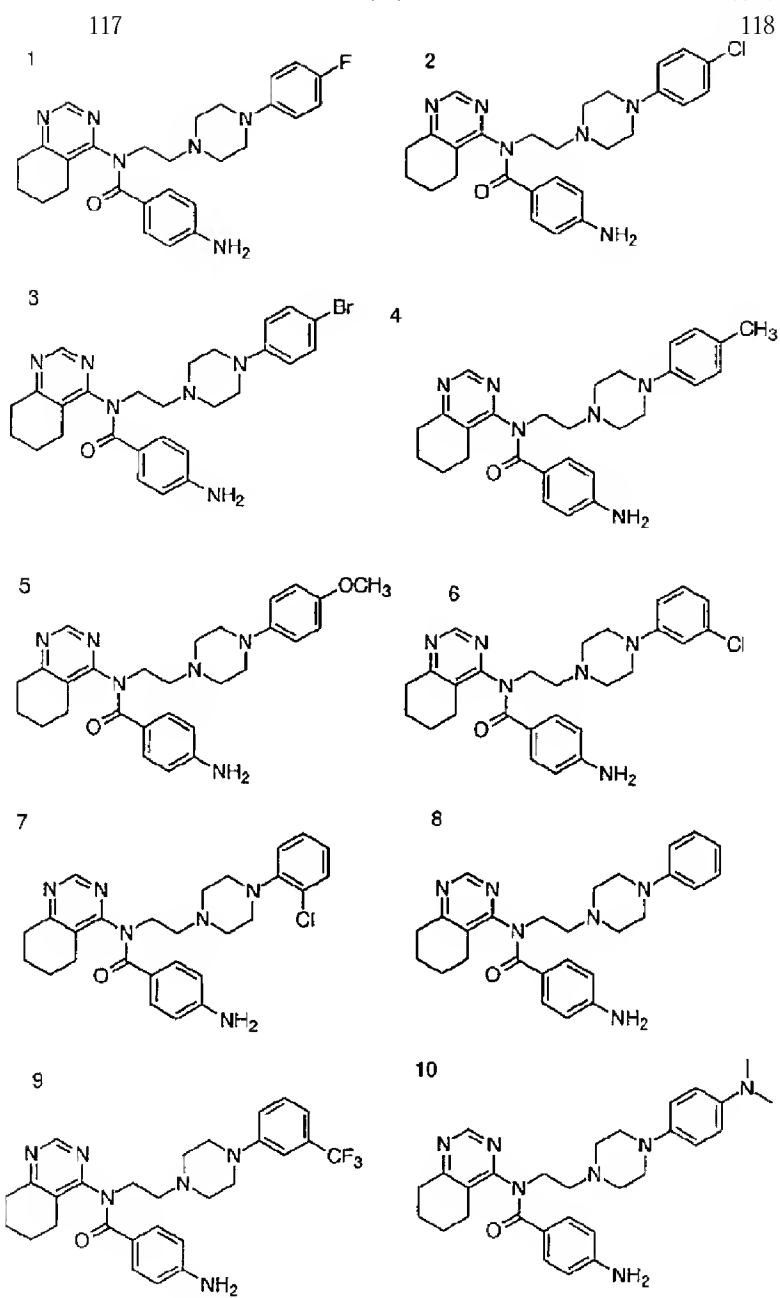
#### 【化 42】

10

20

30

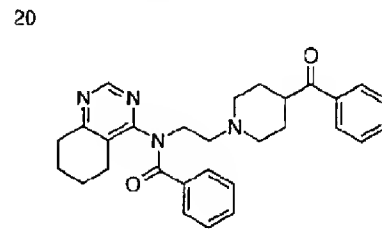
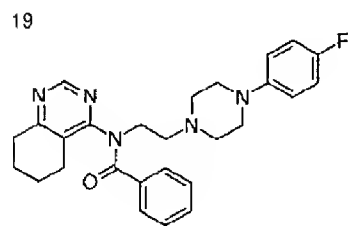
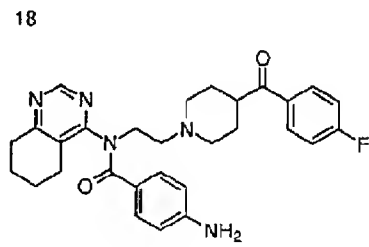
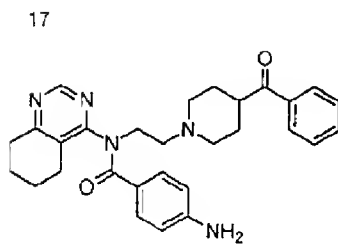
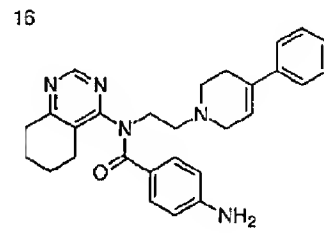
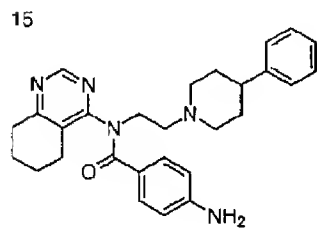
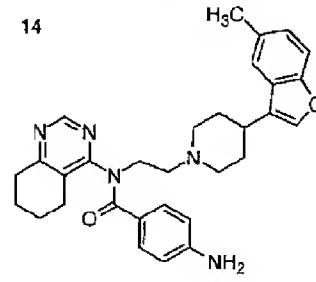
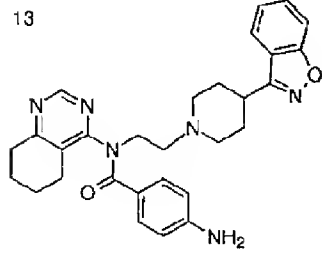
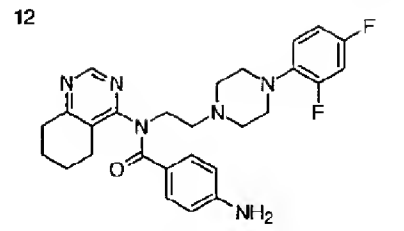
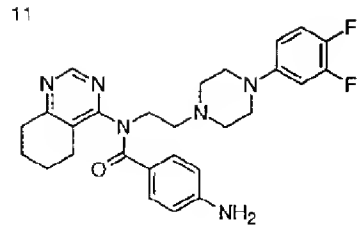
40



【0 1 2 2】

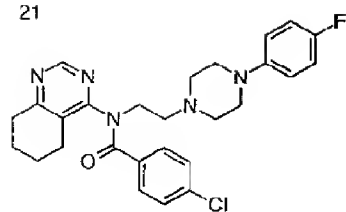
【化 4 3】

119

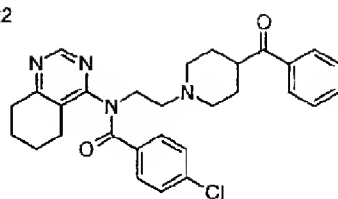


【0 1 2 3】

【化 4 4】

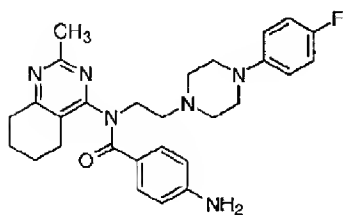
121  
21

22

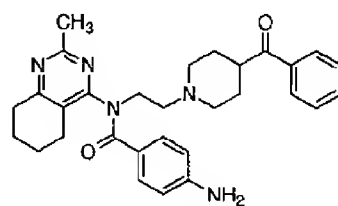


122

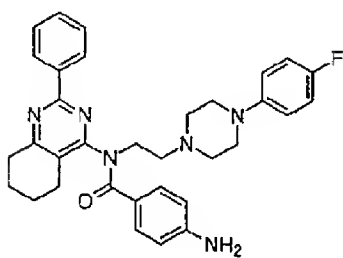
23



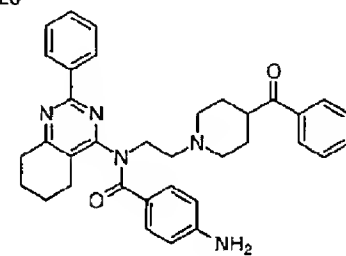
24



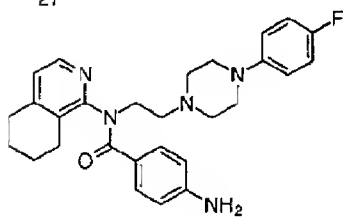
25



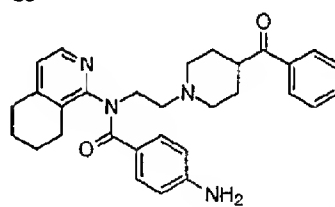
26



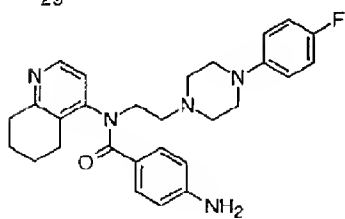
27



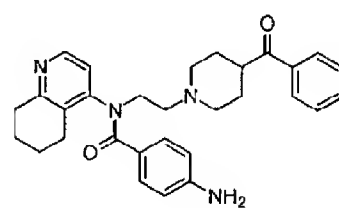
28



29

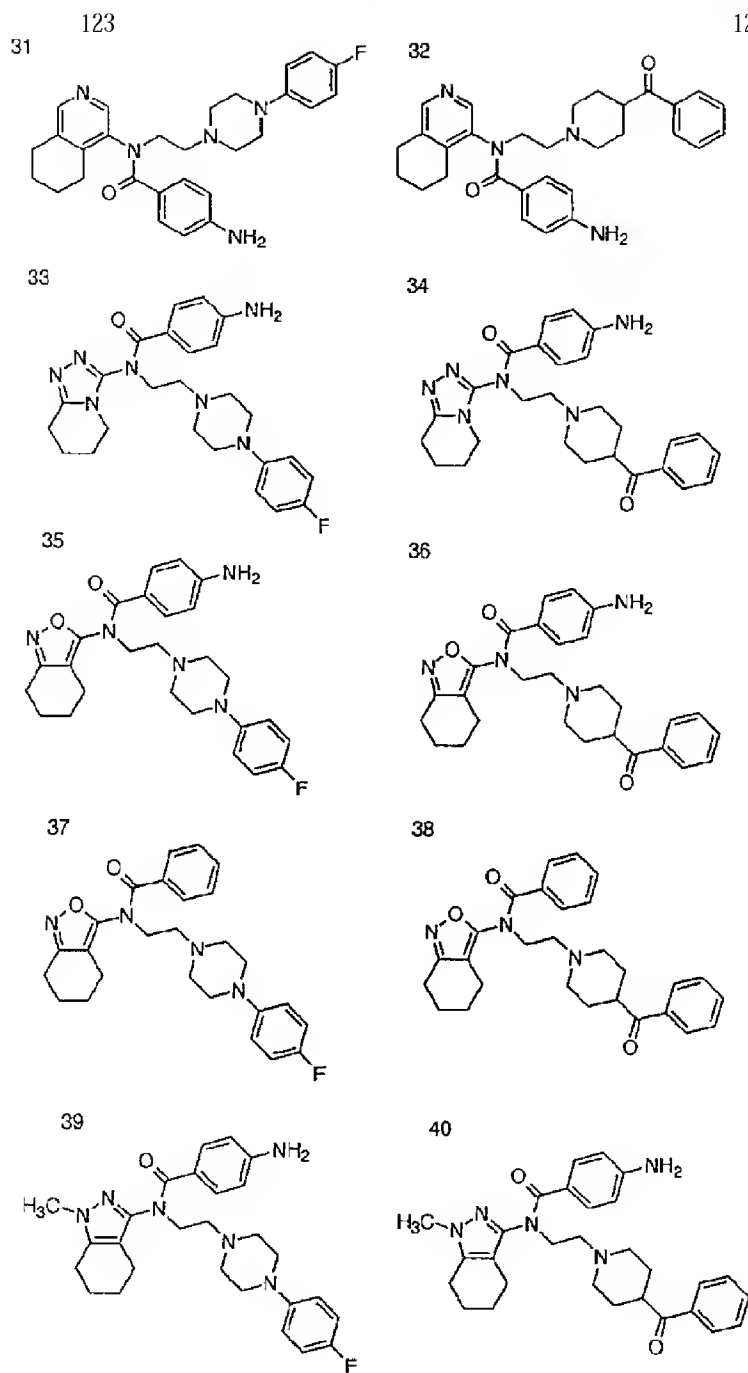


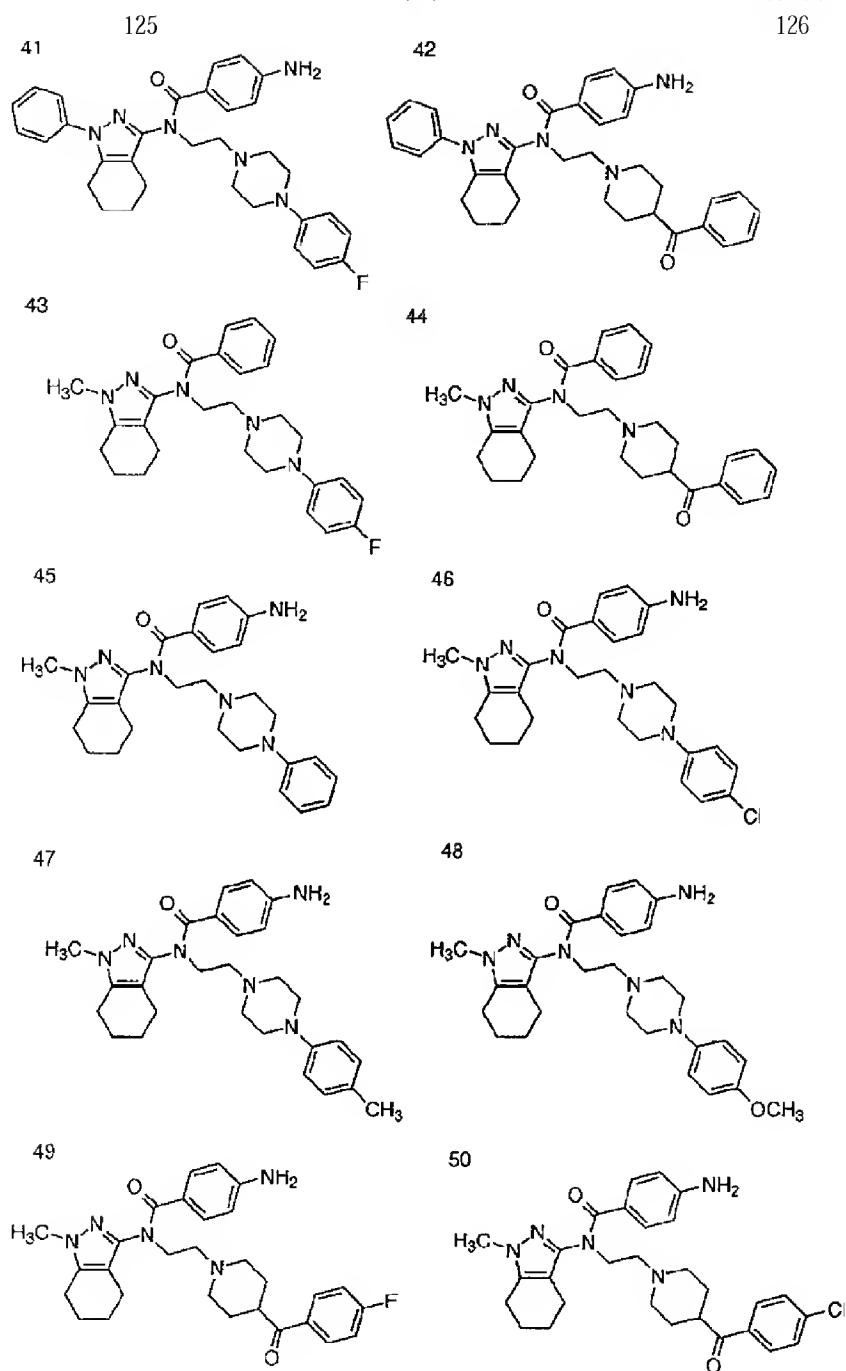
30



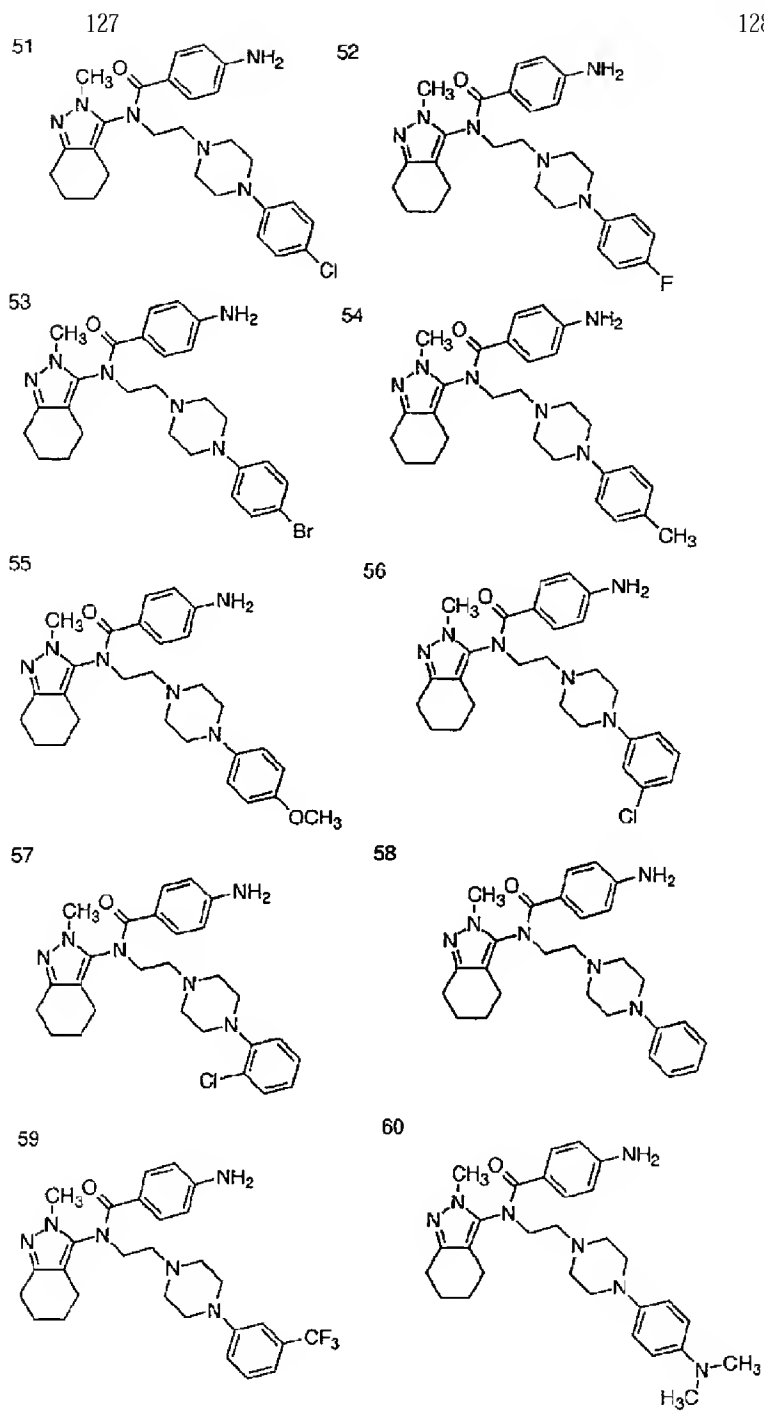
【0 1 2 4】

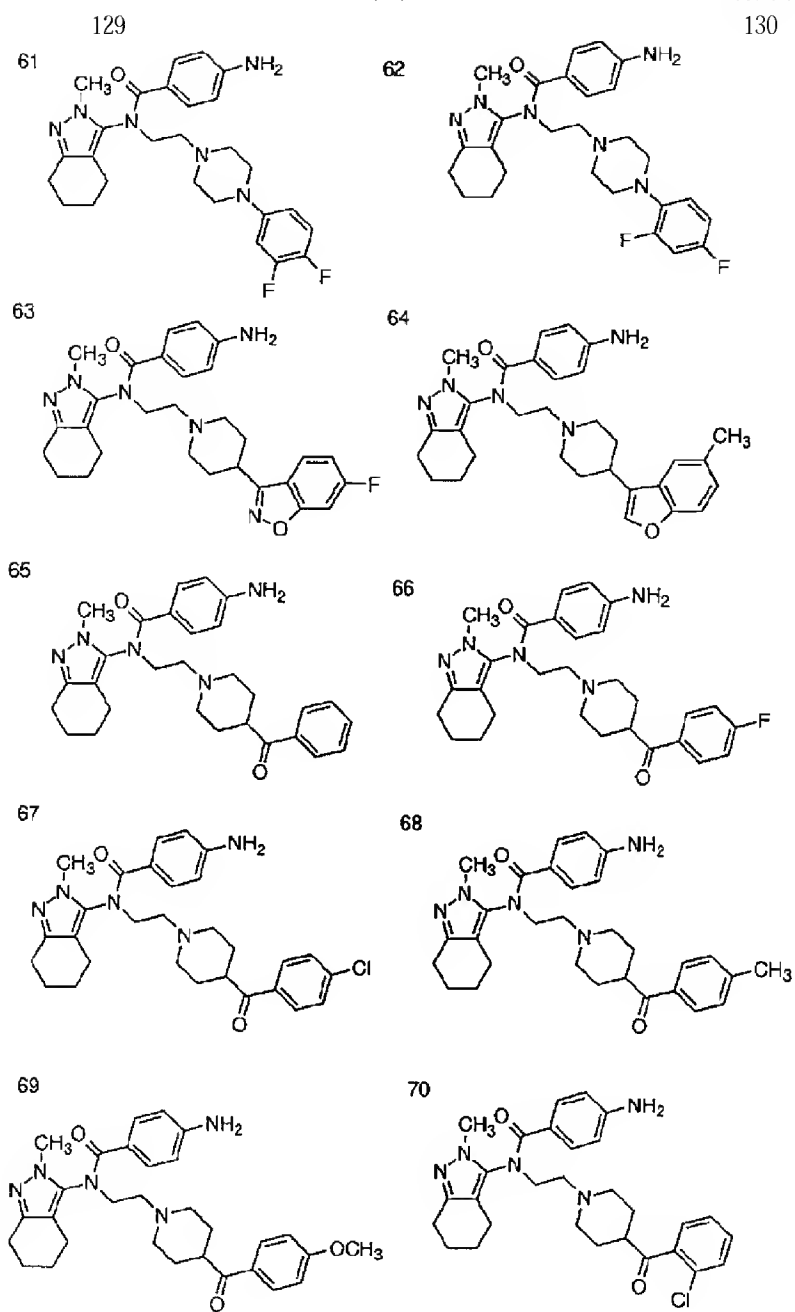
【化 4 5】









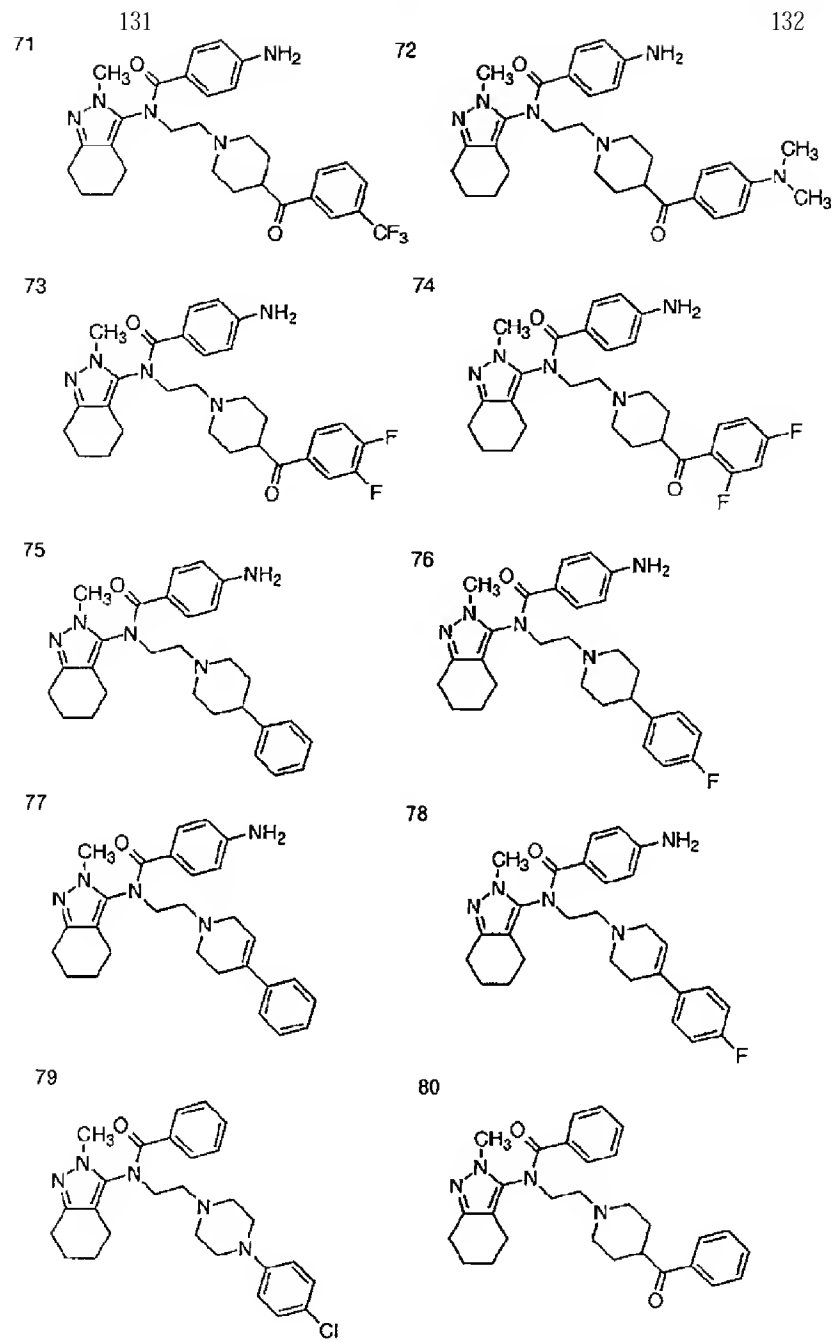


【0128】

【化49】

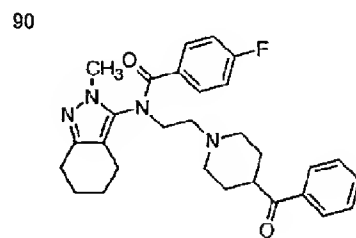
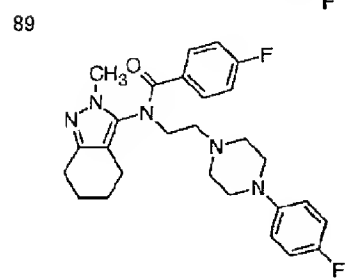
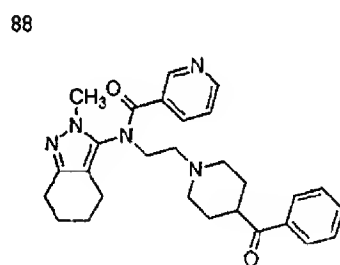
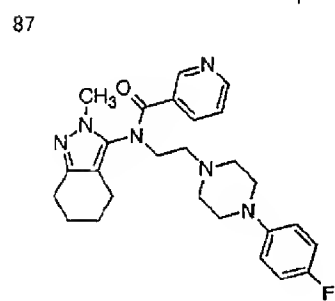
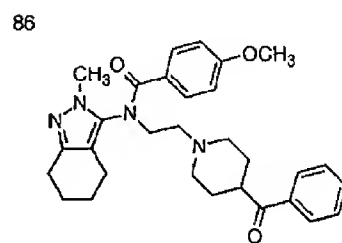
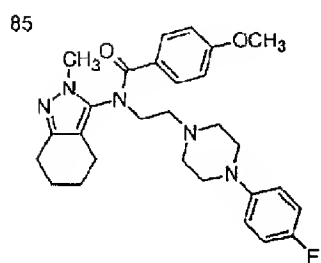
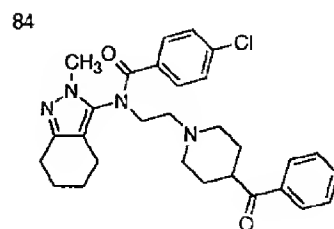
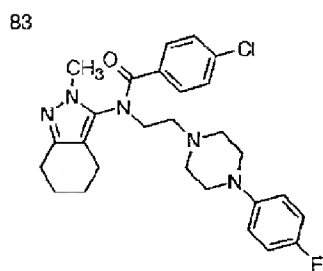
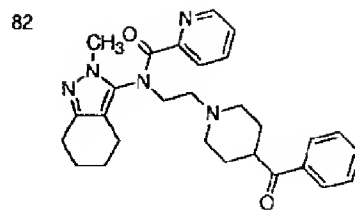
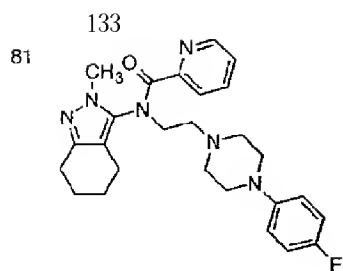
(67)

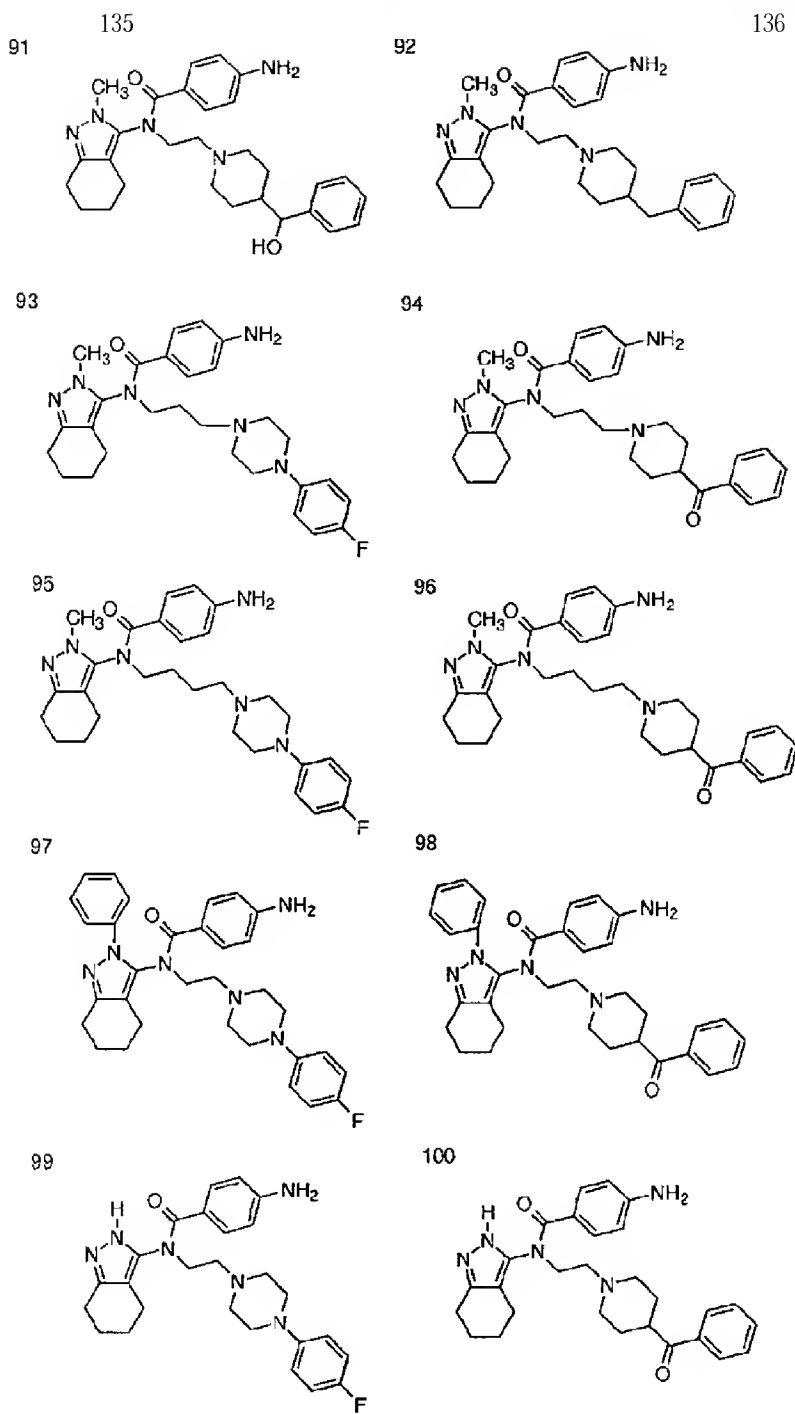
特開平 1 1 - 1 7 1 8 6 5

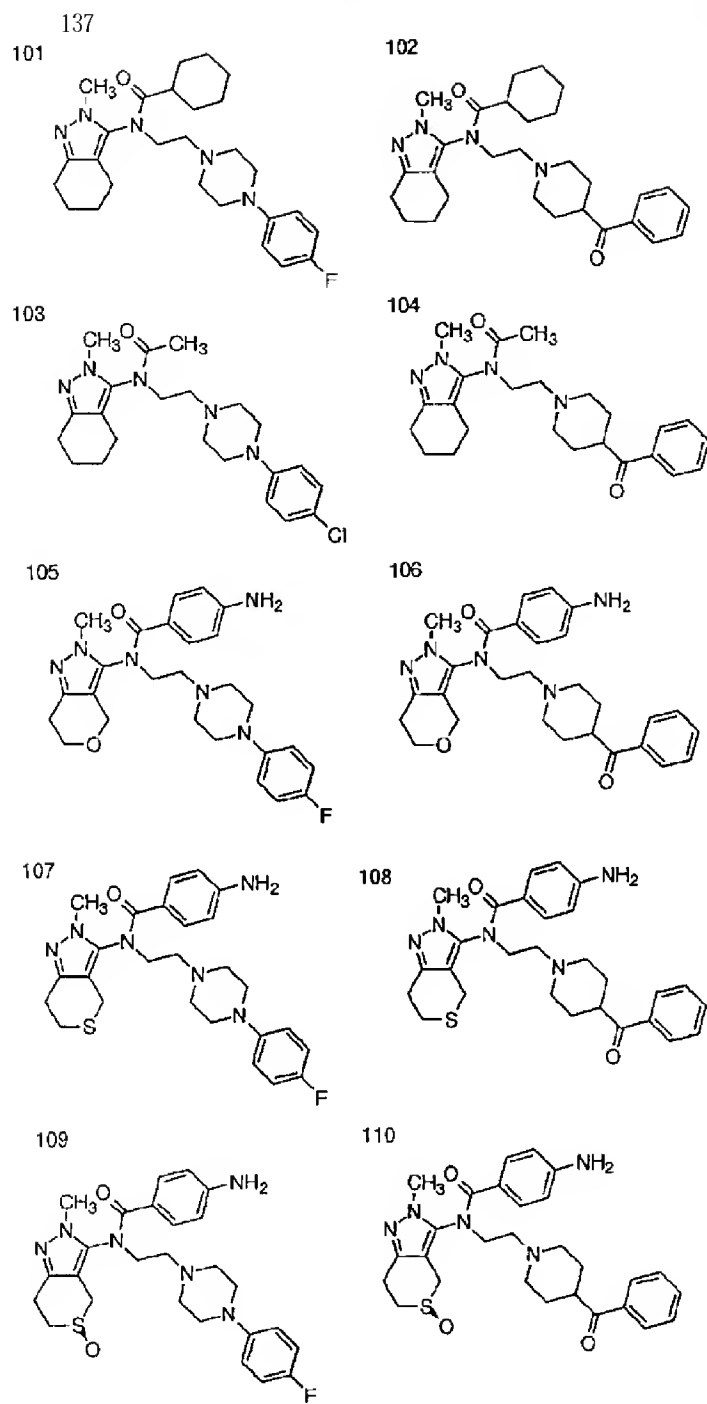


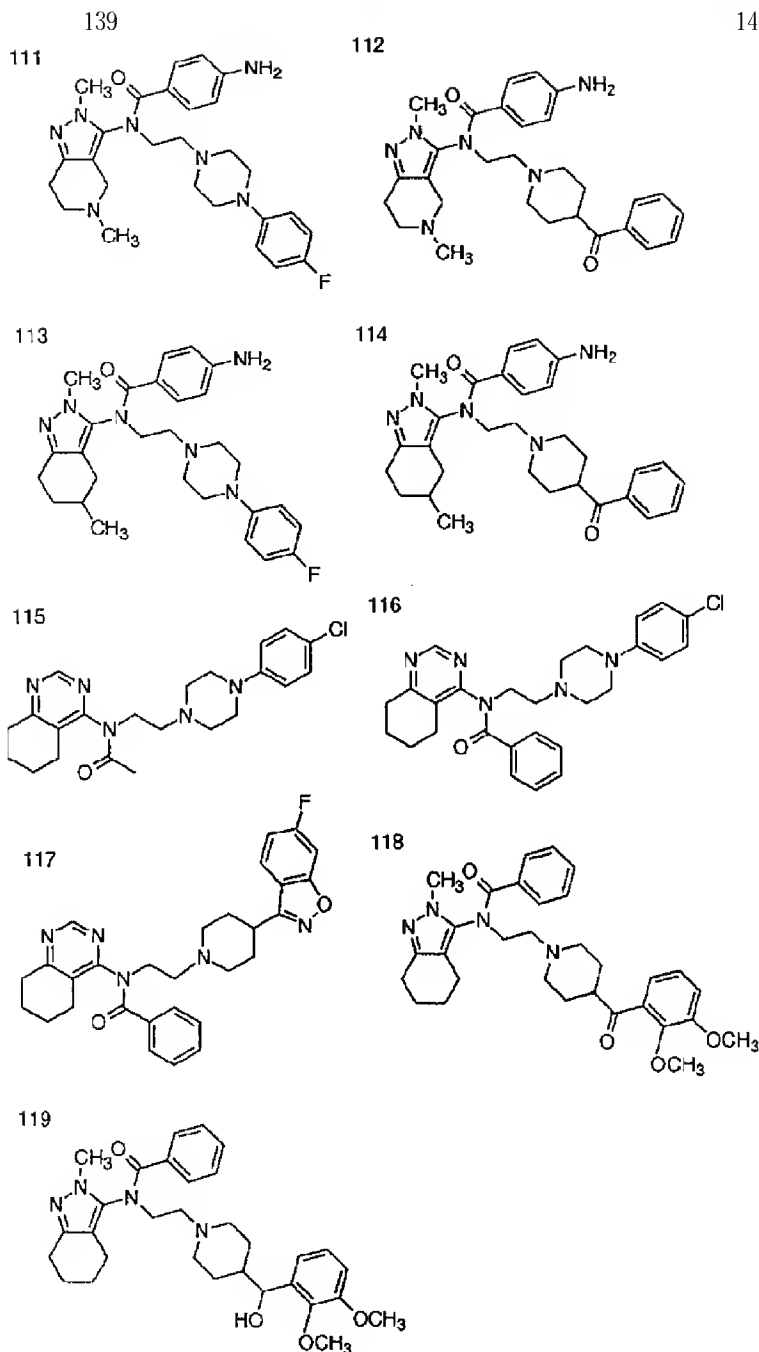
【0 1 2 9】

【化 5 0】









### 【0133】製剤処方例1

実施例1の化合物0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターチ3部とをよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース1.1部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

### 製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、

濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

【0134】一般式(I)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例1：5-HT<sub>2</sub>受容体に対する親和性 (<sup>3</sup>H-ケタンセリン結合)

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン (Leysen J. E.) らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー, 第21巻, 301頁 (1982)] に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と<sup>3</sup>H-ケタンセリンを被験化合物存在下で37℃、20分間インキュベートした。反応終了

後、ただちにワットマンGF/Bフィルター（商品名）で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は10  $\mu$ Mミアンセリン存在下で求めた。試験化合物の50%抑制濃度（ $IC_{50}$ ）を非線形回帰より算出し、阻害定数（ $K_i$  値）を求めた。

#### 【0135】実験例2：血小板凝集抑制作用

多血小板血漿調製および血小板凝集実験はボーン（B o r n, G. V. R.）らの方法〔ジャーナル・オブ・フィジオロジー, 第168巻, 178頁（1963）〕に準じて以下に行った。キシロカインで局所麻酔した雄性日本白色ウサギの頸動脈より、血液量に対して1/10量の3.8%クエン酸ナトリウム液をあらかじめ添加した注射器で採血した。この血液を1000回転/分で10分間、室温で遠心分離して得た上清を多血小板血漿（PRP）とし、さらに3000回転/分で10分間遠心分離して得た上清を乏血小板血漿（PPP）として採取した。PRPおよびPPPによる計測値をそれぞれ0%凝集および100%凝集として血小板凝集率（%）を算出した。300  $\mu$ lのPRPに3  $\mu$ lの被験\*20

\* 化合物を添加し、37℃で5分間保温した。これに凝集惹起物質として単独では凝集を誘発しない濃度のコラーゲンおよび最終濃度3  $\mu$ Mの5-H Tを添加し、凝集反応を7分間記録した。被験化合物の効果は最大凝集値を指標として対照群に対する抑制率で求めた。試験化合物の50%抑制濃度（ $IC_{50}$ ）を非線型回帰により算出した。その結果、サルボグレラートの $IC_{50}$  値は0.26  $\mu$ Mを示し、本件実施例80の化合物は0.026  $\mu$ Mであった。

#### 10 【0136】

【発明の効果】一般式（I）の本発明化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力かつ選択的な5-H T<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つ。したがって、本発明化合物は錐体外路系に対する作用や血圧低下作用といった副作用の少ない血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F 1	
C 07 D 217/22		C 07 D 217/22	
231/56		231/56	F
239/94		239/94	
261/20		261/20	
401/12	2 1 1	401/12	2 1 1
	2 3 1		2 3 1
	2 3 9		2 3 9
403/12	2 3 9	403/12	2 3 9
405/14	2 1 1	405/14	2 1 1
413/12	2 1 1	413/12	2 1 1
413/14	2 1 1	413/14	2 1 1
471/04	1 0 1	471/04	1 0 1
	1 0 6		1 0 6 H
491/052		491/052	
495/04	1 1 1	495/04	1 1 1

(72)発明者 中川 治人  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社開発研究所内